CUPRINS

Cuvânt înainte 13
Prefață 15

Capitolul 45
PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A DUODENULUI 17
A. Anatomia chirurgicală a duodenului (*Dan Sabău, Anca Dumitra, Florin Grosu*) 19
B. Stenozele duodenale (*Dan Sabău, Marius Antonescu, Alexandru Sabău, Anca Dumitra, Corina Lupuțiu, Adrian Popențiu*) 27
C. Stenozele oddiene benigne (*Dan Sabău, Anca Dumitra, Alexandru Sabău, Ciprian Tănăsescu*) 48
D. Ampulomul vaterian (*Dan Sabău, Alexandru Sabău, Corina Lupuțiu, Anca Dumitra*) 53

Capitolul 46
PATOLOGIA INTESTINULUI SUBȚIRE 61
A. Anatomia intestinului subțire (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 63
B. Fiziologia intestinului subțire (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 73
C. Malformațiile congenitale ale intestinului subțire (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 82
D. Diverticuloza intestinului subțire (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 84
E. Enterite (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*)..... 87
F. Tuberculoza intestinală (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 92
G. Infarctul entero-mezenteric (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 95
H. Ulcerele intestinului subțire (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 101
I. Volvulusul de intestin subțire (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 103
J. Pneumatoza intestinală (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 107
K. Tumorile intestinului subțire (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 110
L. Sindromul intestinului scurt (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 120

Capitolul 47
PATOLOGIA COLONULUI ŞI RECTULUI..... 123
A. Anatomia dezvoltării intestinului gros (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*)..... 125
B. Metode de explorare în patologia chirurgicală colo-rectală (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 145
C. Procedee de pregătire preoperatorie a colonului şi rectului (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 159
D. Boala diverticulară colonică (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 162
E. Rectocolita ulcero-hemoragică (*Florian Popa, Vlad Denis Constantin, Bogdan Socea*) 174
F. Megacolonul toxic (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 185
G. Colita pseudomembranoasă (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 188
H. Enterocolita acută necrozantă la adult (*Dan Mogoş, Mădălin Teodorescu*) 195
I. Enterocolita postradică (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 201
J. Colita ischemică (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 204
K. Polipoza colonică (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 207
L. Tumori benigne colo-rectale (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 221
M. Cancerul de colon (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 226
N. Cancerul de rect (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 269
O. Prolapsul rectal (*Cristian Dragomir, Viorel Scripcariu, Elena Dajbog*) 283

Capitolul 48
PATOLOGIA APENDICELUI VERMIFORM (*Claudiu Turculeț*) 287

Capitolul 49
PATOLOGIA ANO-PERINEALĂ (*Gabriel Mitulescu*) 303

Capitolul 50
PATOLOGIA PANCREASULUI 397
A. Anatomia pancreasului (*Cezar Stroescu*) 399
B. Pancreatita acută (*Ion Georgescu, Eugen Georgescu, Valeriu Surlin*) 405
C. Pancreatita cronică (*Vasile Sârbu*) 443
D. Chistele pancreatice (*Silviu Ciurea*) 462
E. Cancerul de pancreas (*Irinel Popescu, Mihnea Ionescu, Cezar Stroescu*) 476
F. Chirurgia laparoscopică a pancreasului (*Adrian Miron, Valentin Calu*) 496
G. Tumorile pancreasului endocrin (*Eugen Târcoveanu, Radu Moldovanu*) 508
H. Neoplaziile endocrine multiple (*Eugen Târcoveanu*) 533
I. Transplantul de insule pancreatice (*Simona Olimpia Dima, Bogdan Mihail Dorobanțu*) 544

Capitolul 51
PATOLOGIA FICATULUI 551
A. Anatomia ficatului (*Irinel Popescu, Sorin Alexandrescu*) 553
B. Fiziologia ficatului (*Liana Gheorghe*) 566
C. Imagistica ficatului (*Ioana Gabriela Lupescu, Mirela Boroș, Şerban Alexandru Georgescu*) 580
D. Chistul hidatic hepatic (*Traian Pătraşcu, Iulian Brezean*) 634
E. Abcesul hepatic piogen şi abcesul hepatic amoebian (*Octavian Mazilu, Vladimir Fluture*) 651
F. Hipertensiunea portală (*Eugen Brătucu, Marian Marincaş*) 658
G. Tumorile hepatice benigne (*Irinel Popescu, Leonard David*) 677
H. Carcinomul hepatocelular (*Irinel Popescu, Mirela-Patricia Sîrbu-Boeți*) 689
I. Colangiocarcinomul intrahepatic (*Silviu Ciurea, Irinel Popescu)* 720
J. Metastazele hepatice (*Irinel Popescu, Sorin Alexandrescu*) 732
K. Rezecția hepatică (*Ionel Câmpeanu*) 759
L. Transplantul hepatic (*Irinel Popescu, Emil Matei*) 787

Capitolul 52
PATOLOGIA CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE 823
A. Anatomia chirurgicală a căilor biliare extrahepatice (*Eugen Brătucu, Bogdan Tănase*) 825
B. Explorarea căilor biliare. Metode paraclinice imagistice de explorare a căilor biliare (*Dan Straja, Claudiu Daha, Ciprian Cirimbei*) 830
C. Litiaza veziculară (*Eugen Brătucu, Virgiliu Prunoiu*) 841
D. Litiaza căii biliare principale (*Liviu Vlad*) 854
E. Colecistita acută alitiazică (*Dan Straja, Claudiu Daha*) 862
F. Colecistopatiile alitiazice (*Liviu Vlad*) 867
G. Angiocolitele (*Eugen Brătucu, Dan Straja, Claudiu Daha*) 873
H. Colangita scleroasă primitivă (*Eugen Brătucu, Marian Marincaş*) 879
I. Colangita scleroasă secundară (*Eugen Brătucu, Marian Marincaş*) 886
J. Tumorile maligne ale căilor biliare extrahepatice (*Mihnea Ionescu, Traian Dumitraşcu*) 890
K. Cancerul de colecist (*Mihnea Ionescu, Traian Dumitraşcu*) 904

Capitolul 53
PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A SPLINEI (*Cătălin Vasilescu, Oana Stănciulea*) 921

Index 938

CUVÂNT ÎNAINTE

Elaborarea unui tratat a fost considerată întotdeauna o datorie de onoare pentru reprezentanţii şcolii de chirurgie din România. Sarcină dificilă, fără îndoială, dar pe care, începând din a doua jumătate a secolului trecut chirurgii români şi-au asumat-o, rezultatul fiind ediţiile apărute sub redacţia lui Nicolae Hortolomei şi Ion Ţurai, Theodor Burghele, Eugen Proca, Nicolae Angelescu.

Un tratat de chirurgie este în primul rând o oglindă a chirurgiei româneşti la momentul respectiv. Deşi participarea autorilor străini nu este *a priori* exclusă (în această ediţie aceştia se vor regăsi), tratatul de chirurgie a fost şi rămâne în primul rând o operă naţională.

Evident, un astfel de tratat abordează şi ultimele noutăţi – tocmai de aceea este mereu nevoie de ediţii noi.

Totuşi, înainte de orice, lucrarea reflectă experienţa autorilor, remarcabilă în majoritatea cazurilor şi cu nimic mai prejos de standardele internaţionale.

Am fost onorat să beneficiez în alcătuirea acestei ediţii de colaborarea unora din cei mai prestigioşi specialişti din ţară, în toate domeniile chirurgiei.

Consider că, în ansamblu, repartiţia pe centre universitare a celor 10 volume şi a capitolelor pe care le conţin, este echilibrată şi reflectă, în acelaşi timp, preocupările speciale ale autorilor pentru anumite probleme.

Cele zece volume ale seriei reprezintă 10 discipline chirurgicale; chirurgia generală are însă două volume, în timp ce ginecologia şi chirurgia pediatrică au fost cuprinse împreună, într-un singur volum. Un mare merit în apariţia acestui tratat revine, desigur, coordonatorilor de volum care şi-au asumat sarcina dificilă a uniformizării textului şi ilustraţiei, a bibliografiei etc.

Doresc să le mulţumesc pe această cale pentru marele efort pe care l-au depus.

Menirea principală a unui astfel de tratat este una didactică. Cartea se adresează rezidenţilor, medicilor specialişti, precum şi tuturor care vor să-şi completeze cunoştinţele în domeniul chirurgiei.

A fost acoperită, în linii mari, tematica de admitere în rezidenţiat, curricula de pregătire a rezidenţilor şi tematica examenelor de specialitate din respectivele domenii ale chirurgiei.

Autorii au căutat să abordeze subiectele cât mai complet, iar redactorul seriei nu a impus restricţii legate de întinderea capitolelor. De aceea, informaţia va fi în multe cazuri aproape exhaustivă, dar cititorul şi mai ales cel care urmează să utilizeze materialul pentru un apropiat examen poate avea un sentiment de frustrare. O ediţie viitoare poate reconsidera acest aspect, în favoarea unei mai mari concizii a materialului.

Semnalele venite din partea cititorilor vor fi de un real folos în acest sens, deoarece, ca de obicei, ei sunt supremii judecători.

Câteva subiecte se vor regăsi tratate în mai multe locuri; dat fiind caracterul din ce în ce mai interdisciplinar al medicinei actuale, acest lucru era inevitabil. Pe de altă parte, ni s-a părut absolut firesc să existe unele diferenţe de abordare între autori. Pentru cei care înţeleg caracterul complex al medicinei contemporane, acesta este un lucru normal. Mai dificil poate fi pentru cei care se pregătesc pentru examene şi care ar fi dorit probabil o abordare mai uniformă. Apelăm la înţelegerea lor cât şi a celor care vor alcătui bibliografia şi testele pentru viitoarele examene, rugându-i să înţeleagă că în medicină continuă să existe controverse şi puncte de vedere diferite asupra aceluiaşi subiect.

Atât pentru redactor, cât şi pentru autori, a fost o şansă să poata colabora cu Editura Academiei Române, al cărei prestigiu binecunoscut a însemnat, în acelaşi timp, un imbold la o muncă serioasă şi de calitate. Un cuvânt de recunoştinţă din partea tuturor celor care au contribuit la această lucrare d-lui acad. Dumitru Radu Popescu, directorul editurii şi d-lui acad. Laurenţiu Mircea Popescu, fără sprijinul cărora acest tratat nu ar fi putut să apară.

Prof. dr. Irinel Popescu

TRATAT DE CHIRURGIE

Vol. IX

CHIRURGIE GENERALĂ

(Partea a II-a)

TEXTBOOK OF SURGERY

Vol. IX

GENERAL SURGERY

(Second Part)

TRATAT DE CHIRURGIE

Sub redacţia: **Irinel Popescu**

Vol. IX

CHIRURGIE GENERALĂ

(Partea a II-a)

Coordonator: **Irinel Popescu**

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
Bucureşti, 2009

Copyright © 2009, Editura Academiei Române.
Toate drepturile asupra acestei cărți sunt rezervate editurii.

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
Calea 13 Septembrie nr. 13, Sector 5
050711, Bucureşti, România,
Tel: 4021-318 81 46, 4021-318 81 06
Fax: 4021-318 24 44
E-mail: edacad@ear.ro
Adresă web: www.ear.ro

Referent ştiinţific: Acad. Laurenţiu M. POPESCU

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României

Tratat de chirurgie / sub red. Irinel Popescu. - Bucureşti : Editura Academiei Române, 2007-
10 vol.
ISBN 978-973-27-1579-6
Vol. 9: Partea 2 : Chirurgie generală / sub red. Irinel Popescu ; coord.: Irinel Popescu. – 2008. - ISBN 978-973-27-1706-6

I. Popescu, Irinel (coord.)

616-089

Redactor: Doina ARGEŞANU
Tehnoredactori: Mariana ŞERBĂNESCU
Coperta: Nicoleta NEGRUŢ
Grafica: Dan COJOCARU

Bun de tipar: 00.00.2008. Format: 8/61 × 86.
Coli de tipar:
C.Z. pentru biblioteci mari: 616 – 089; 616.6 – 089
C.Z. pentru biblioteci mici: 61

TRATAT DE CHIRURGIE

Sub redacția: **Irinel Popescu**

Volumul 1	**Urologie**	Mihai Lucan (coordonator)
Volumul 2	**Neurochirurgie**	Alexandru Vlad Ciurea (coordonator)
Volumul 3	**Chirurgie oro-maxilo-facială**	Alexandru Bucur (coordonator)
Volumul 4	**Chirurgie toracică**	Teodor Horvat (coordonator)
Volumul 5	**A. Ginecologie**	Gheorghe Peltecu (coordonator)
	B. Chirurgie pediatrică	Corneliu Sabetay (coordonator)
Volumul 6	**Chirurgie plastică şi microchirurgie reconstructivă**	Ioan Lascăr (coordonator)
Volumul 7	**Chirurgie cardio-vasculară**	Radu Deac (coordonator)
Volumul 8	**Chirurgie generală (partea I A, B)**	Irinel Popescu (coordonator)
Volumul 9	**Chirurgie generală (partea a II-a)**	Irinel Popescu (coordonator)
Volumul 10	**Ortopedie-traumatologie**	Dinu Antonescu (coordonator)

AUTORI

Sorin Tiberiu Alexandrescu
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic specialist chirurgie generală, doctorand, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Marius Antonescu
Asistent universitar Facultatea de Medicină „Victor Papilian", medic specialist chirurgie generală, Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic de Urgență, Sibiu

Mirela-Patricia Sîrbu-Boeți
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti, cercetător ştiințific principal gradul III, Institutul de Medicină Comparată, Bucureşti

Eugen Brătucu
Profesor universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale, Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Caritas „Acad. N. Cajal", Bucureşti

Iulian Brezean
Conferențiar universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale, Clinica de chirurgie „I. Juvara", Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

Mirela Boroş
Medic primar radiologie şi imagistică medicală, doctorand, cercetător principal, Clinica de Radiologie, Imagistică Medicală şi Medicină Nucleară, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Valentin Calu
Medic primar chirurg, doctorand în medicină, Departamentul de Chirurgie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, Bucureşti

Ionel Câmpeanu
Conferențiar universitar, UMF „Carol Davila" medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale Spital „Euroclinic", Bucureşti

Ciprian Cirimbei
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic specialist chirurgie generală, Clinica Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon", Bucureşti

Silviu Horia Ciurea
Şef de lucrări UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Vlad Denis Constantin
Şef de lucrări UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale, Clinica Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon", Bucureşti

Claudiu Daha
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale, Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Caritas „Acad. N. Cajal", Bucureşti

Elena Dajbog
Preparator universitar Catedra de Anatomie UMF „Gr. T. Popa", medic rezident chirurgie generală, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon", Iaşi

Leonard David
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctorand, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Simona Dima
Medic primar chirurgie generală, doctor în ştiințe medicale, cercetător principal III, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Bogdan Mihail Dorobanțu
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic rezident chirurgie generală, doctorand, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Cristian Dragomir
Profesor universitar UMF „Gr. T. Popa", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon", Iaşi

Anca Dumitra
Preparator universitar Facultatea de Medicină „Victor Papilian" medic rezident chirurgie generală, doctorand, Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic de Urgență, Sibiu

Traian Dumitraşcu
Medic specialist chirurgie generală, doctorand, asistent cercetare, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Vladimir Fluture
Profesor universitar UMF „Victor Babeş", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie de Urgență, Spitalul Clinic Municipal Timişoara, Membru titular al Academiei Române de Ştiinţe Medicale

Eugen Georgescu
Preparator universitar UMF Craiova, medic rezident chirurgie generală, doctorand, Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova

Ion Georgescu
Profesor universitar UMF Craiova, medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, şef Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova

Şerban Alexandru Georgescu
Profesor universitar UMF „Carol Davila", medic primar radiologie şi imagistică medicală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Radiologie, Imagistică Medicală şi Medicină Nucleară, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Liana Gheorghe
Conferențiar universitar UMF „Carol Davila", medic primar gastroenterologie, doctor în ştiinţe medicale, Centrul de Gastroenterologie şi Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Florin Grosu
Şef lucrări Anatomie-Embriologie, Histologie-Citologie, Facultatea de Medicină „Victor Papilian", medic specialist Radiologie, Imagistică Medicală, Spitalul Clinic de Urgență, Sibiu.

Mihnea Ionescu
Conferențiar universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Ioana Lupescu
Conferențiar universitar UMF „Carol Davila", medic primar radiologie şi imagistică medicală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Radiologie, Imagistică Medicală şi Medicină Nucleară, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Corina Lupuțiu
Medic rezident chirurgie generală, doctorand, Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic de Urgență, Sibiu

Marian Marincaş
Asistent universitar, medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Caritas „Acad. N. Cajal", Bucureşti

Emil Matei
Medic specialist chirurgie generală, doctorand, asistent de cercetare, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Octavian Mazilu
Şef de lucrări UMF „Victor Babeş", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie de Urgență, Spitalul Clinic Municipal, Timişoara

Adrian Miron
Medic primar chirurgie generală, doctor în medicină Departamentul de Chirurgie Generală al Spitalului Elias, Bucureşti

Gabriel Mitulescu
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Dan Mogoş
Profesor universitar UMF Craiova, medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, şef Clinica de Chirurgie IV, Spitalul Clinic CFR, Craiova

Radu Moldovanu
Asistent universitar, UMF „Gr. T. Popa", medic specialist chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica I Chirurgie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon", Iaşi

Traian Pătraşcu
Profesor universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, şef Clinica de Chirurgie „I. Juvara", Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

Florian Popa
Profesor universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon", Bucureşti

Adrian Popenţiu
Medic rezident chirurgie generală, doctorand, Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic de Urgenţă, Sibiu

Irinel Popescu
Profesor universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Virgiliu Prunoiu
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic specialist chirurgie generală, Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Caritas „Acad. N. Cajal", Bucureşti

Alexandru Sabău
Preparator universitar Facultatea de Medicină „Victor Papilian", medic rezident chirurgie generală, doctorand, Clinica II Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă, Sibiu

Dan Sabău
Profesor universitar Facultatea de Medicină „Victor Papilian" medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, şef Clinica II Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă, Sibiu

Viorel Scripcariu
Conferenţiar universitar UMF „Gr. T. Popa", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon", Iaşi

Bogdan Socea
Asistent universitar UMF „Carol Davila", medic specialist chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Pantelimon", Bucureşti.

Dan Straja
Conferenţiar universitar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Caritas „Acad. N. Cajal", Bucureşti

Cezar Stroescu
Medic primar chirurgie generală, doctorand, cercetător ştiinţific, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Valeriu Surlin
Asistent universitar UMF Craiova, medic specialist chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Craiova

Vasile Sârbu
Profesor universitar UMF Constanţa, medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica II Chirurgie, Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă, Constanţa

Oana Stănciulea
Medic rezident chirurgie generală, asistent cercetare, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Bogdan Tănase
Medic rezident chirurgie generală, Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Caritas „Acad. N. Cajal", Bucureşti

Ciprian Tănăsescu
Asistent universitar Facultatea de Medicină „Victor Papilian", medic specialist chirurgie generală, doctorand, Clinica Chirurgie I, Spitalul Clinic de Urgenţă, Sibiu

Eugen Târcoveanu
Profesor universitar UMF „Gr.T.Popa Iaşi", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica I Chirurgie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon", Iaşi

Mădălin Teodorescu
Asistent universitar UMF Craiova, medic specialist chirurgie generală, doctorand, Clinica Chirurgie IV, Spitalul Clinic C.F.R., Craiova

Claudiu Turculeţ
Şef lucrări UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, Clinica de Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Floreasca", Bucureşti

Cătălin Vasilescu
Conferenţiar UMF „Carol Davila", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti

Liviu Vlad
Profesor universitar UMF „Iuliu Haţieganu", medic primar chirurgie generală, doctor în ştiinţe medicale, Clinica Chirurgie III, Spitalul Clinic de Adulţi, Cluj

Capitolul 45

PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A DUODENULUI

A. ANATOMIA CHIRURGICALĂ A DUODENULUI
B. STENOZELE DUODENALE
C. STENOZELE ODDIENE BENIGNE
D. AMPULOMUL VATERIAN

A. ANATOMIA CHIRURGICALĂ A DUODENULUI

DAN SABĂU, ANCA DUMITRA, FLORIN GROSU

SCURT ISTORIC

Cu mult timp înainte de era creştină (antichitatea greacă şi egipteană), duodenul a fost recunoscut ca având un rol în controlul evacuării gastrice [1]. Herophilus (280 î.Hr.) strălucit reprezentant al perioadei elenistice (323–330 î.Hr.), ale cărui lucrări de anatomie, bazate pe disecţii au contribuit la fundamentarea cunoştinţelor medicinei antice, a descris duodenul, ca fiind prima porţiune a intestinului subţire şi l-a numit astfel, după lungimea pe care a constatat-o, douăsprezece degete – gr. *dodekadaktulos*, lat. *duodenum* [1].

Importanţa duodenului în fluxul biliopancreatic, însă, a fost descoperită abia în secolul al XVIII-lea.

Un pas deosebit de important în înţelegerea structurii interne a duodenului şi a fiziologiei sale, a fost făcut odată cu apariţia şi dezvoltarea tehnicilor de endoscopie digestivă superioară. Deşi termenul „endoscopie" a fost utilizat pentru prima dată de un urolog (Antonin Jean Desormeaux, 1815–1894), cel care este creditat ca inventator al endoscopului este un medic aristocrat german Philipp Bozzini (1773–1809) [1].

Începând cu secolul XX, medici din toată lumea au realizat explorări endoscopice diagnostice şi terapeutice ale tuturor cavităţilor organismului, de la sinusuri maxilare, vezica urinară şi tub digestiv, la ventriculii cerebrali. În prezent, tubul digestiv este unul dintre marii beneficiari ai endoscopiei diagnostice şi terapeutice, iar în acest context, subliniem duodenul, în calitate de *carrefour* biliopancreatic şi digestiv.

ANATOMIE CHIRURGICALĂ

Porţiune fixă a intestinului subţire, duodenul măsoară 22 – 30 cm (12 lăţimi de deget). Limita proximală este dată de şanţul duodeno-piloric, marcat de prezenţa venei prepilorice (pilorul se recunoaşte prin consistenţa crescută), până la flexura duodeno-jejunală.

Cel mai frecvent în formă de potcoavă cu concavitatea spre dreapta, duodenul este dispus în jurul capului pancreasului şi se divide în patru părţi despărţite în trei flexuri sau unghiuri.

Porţiunea superioară, bulbul duodenal este cea mai largă, mai scurtă şi singura mobilă. Radiologic are forma unui „bulb de ceapă" sau „flacără de lumânare", situat de la şanţul duodeno-piloric până la colul veziculei biliare, unde ajunge, mai degrabă, segmentul intermediar, în general discret reprezentat anatomic (de la traseul arterei gastroduodenale până la flexura duodenală superioară). Tehnic şi riguros radiologic, imaginea este de triunghi cu baza mare spre pilor, iar cele două laturi continuând cele două curburi gastrice (mare şi mică) [2].

Imaginea anatomică radiologică poate fi denaturată de procese inflamatorii (frecvent) sau tumorale (rar), având ca rezultat imagini radiologice în „treflă", „ciocan" sau diverticuli (pungă Hart, diverticuli Coles sau Ackerlund). Accidentele anatomice tributare remanierii bulbare postulceroase pot ajunge, eventual, până la stenoză bulbară completă. Poziţia postbulbară a ulcerului induce deformări ale segmentului intermediar al DI sau a segmentului DII.

Poziţia primei porţiuni a duodenului depinde de gradul de plenitudine gastrică: când stomacul este gol este orientat în sus, posterior şi spre dreapta, iar atunci când stomacul este plin, pilorul împins spre dreapta orientează bulbul duodenal sagital sau chiar spre stânga.

Porţiunea superioară a duodenului are o lungime medie de 3 – 4 cm şi la nivelul colului veziculei biliare formează un cot, flexura duodenală superioară, continuându-se cu porţiunea a doua. La acest nivel, musculatura circulară prezintă o uşoară îngroşare, constituind sfincterul duodenal superior (fig. 45.1).

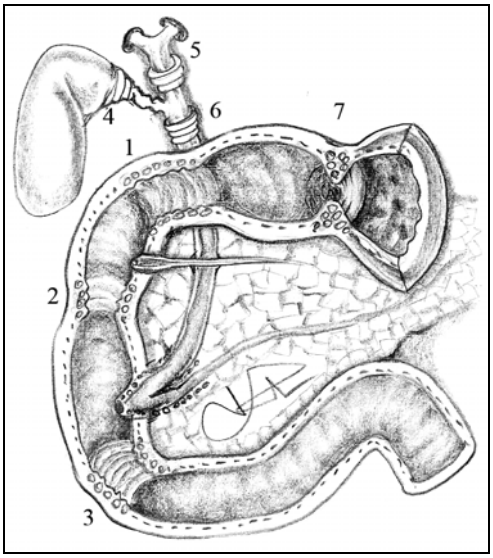


Figura 45.1. Sfincterele duodenului şi ale căilor biliare: 1 – sfincterul duodenal superior; 2 – sfincterul duodenal mijlociu Albot-Kapandji; 3 – sfincterul duodenal inferior Oxner; 4 – sfincterul funcțional Lutkens; 5 – sfincterul Mirizzi; 6 – sfincterul coledocian Malet Guy Ponthus; 7 – sfincterul piloric.

Bulbul duodenal deține raporturi extrem de importante din punct de vedere chirurgical: superior, cu lobul pătrat al ficatului şi colul veziculei biliare, anterior cu fața viscerală a ficatului şi corpul veziculei biliare, inferior cu pancreasul ocupând şanțul duodenal al pancreasului între tuberculul epiploic şi prelungirea superioară a porțiunii cefalice a pancreasului, posterior deține raporturi cu vena portă, artera hepatică comună şi canalul coledoc.

A doua porțiune a duodenului numită porțiunea descendentă, cea mai lungă, culcată pe flancul drept al coloanei vertebrale în dreptul corpilor vertebrali L_{II} – L_{III} ține de la colul veziculei biliare, până la polul inferior al rinichiului drept (L_{IV}), unde formează cea de-a două flexură şi se continuă cu a treia porțiune. Are o lungime medie de 10 – 11 cm.

La mijlocul segmentului D2 se găseşte a doua condensare a musculaturii circulare, sub forma sfincterului medioduodenal Albot-Kapandji (fig. 45.1). Cel de-al treilea sfincter, sfincterul duodenal inferior Oxner (fig. 45.1) se găseşte în dreptul flexurii duodenale inferioare [3].

Porțiunea descendentă deține raporturi posterioare cu marginea medială şi hilul rinichiului drept, iar anterior cu fața viscerală a ficatului. Fața anterioară a porțiunii descendente este intersectată de inserția mezocolonului transvers (fig. 45.2), prezentând o porțiune ce corespunde etajului supramezocolic, ce deține raporturi cu fundul veziculei biliare şi o porțiune ce corespunde etajului inframezocolic, ce vine în raport cu ansele intestinale. Prin aceste raporturi şi datorită anastomozelor vasculare şi nervoase simpaticoparasimpatice, duodenul reprezintă o importantă zonă reflexogenă viscerală.

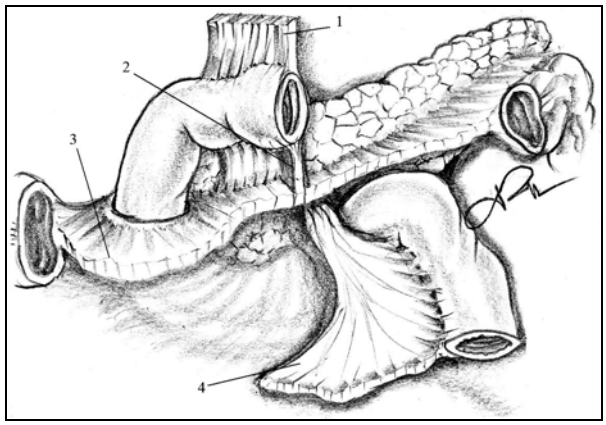


Figura 45.2. Duodenul, importantă zonă de intersecție vasculară şi nervoasă supra- şi inframezocolică: 1 – lig. duodeno-hepatic; 2 – lig. duodenocolic; 3 – mezocolonul transvers; 4 – mezenterul.

Cele mai frecvente deformări ale segmentului DII, vizibile radiologic şi chirurgical sunt tributare malformațiilor endoluminale, tulburărilor de acolare şi tumorilor ampulare (stenoze, 3 inversat, aberații ale traiectului etc.).

Porțiunea a treia sau partea orizontală (inferioară) lungă de aproximativ 8 – 9 cm are traiect orizontal spre stânga, corespunzător corpului vertebral $L_{IV,}$ posterior de vasele mezenterice, anterior vaselor mari. Limita ei stângă este considerată a fi locul de intersecție cu vasele mezenterice.

Poate să depăşească această limită şi să se îndrepte spre flancul stâng al coloanei vertebrale unde poate forma o a treia flexură continuându-se cu ultima porțiune.

Porțiunea orizontală a duodenului este întretăiată aproape vertical de rădăcina mezenterului, care conține vasele mezenterice superioare, posterior are raporturi cu vena cavă inferioară şi cu aorta abdominală, între aceste vase formându-se pensa aorto-mezenterică, pensă arterială cu semnificație patologică amplificată de

ptoza viscerală, intestinală, care tracționează suplimentar mezenterul. Superior deține raporturi cu capul pancreasului.

Ultima porțiune a duodenului, porțiunea ascendentă, lungă de aproximativ 6 cm, ascensionează pe flancul stâng al coloanei vertebrale până în dreptul corpului vertebral L_{II}, la nivelul marginii inferioare a corpului pancreasului, unde se inflectează ventral, în unghi ascuțit şi se continuă cu porțiunea mobilă a intestinului subțire la nivelul flexurii duodeno-jejunale.

Este aproape verticală, ascendentă, pe flancul stâng al aortei abdominale, sub mezocolonul transvers. Anterior vine în contact cu ansele intestinului mobil şi fața inferioară a mezocolonului transvers, posterior prezintă raporturi cu vasele renale şi gonadice stângi, spre dreapta are raporturi cu aorta, pancreasul, inserția mezenterului, iar spre stânga are raporturi cu marginea medială a rinichiului stâng prin intermediul arcadei vasculare a lui Treitz (formată de artera colică stângă şi vena mezenterică inferioară).

Flexura duodeno-jejunală se găseşte pe flancul stâng al discului intervertebral L_I-L_{II} sub inserția mezocolonului transvers, corespunzător marginii inferioare a corpului pancreasului, fixată prin fascicule musculare de pilierul stâng al diafragmei şi fața anterioară a aortei (m. suspensor al duodenului).

Duodenul are forme variabile funcție de lungimea porțiunilor şi de adâncimea flexurilor sale. Poate fi de tip inelar când flexurile sunt rotunjite, un duoden în V când porțiunea orizontală lipseşte sau este înlocuită cu un unghi inferior format între porțiunea descendentă şi cea ascendentă, sau în U când porțiunea orizontală are dimensiuni descrise anterior.

Diametrul duodenului este mai mare decât cel al intestinului mezenterial, fiind de aproximativ 4,7 cm la nivelul porțiunii superioare, reducându-se apoi, treptat, spre flexura duodeno-jejunală.

EMBRIOGENEZĂ

Tubul digestiv primitiv, până în săptămâna a opta, este mobil şi ancorat prin mezenterul dorsal, situat medio-sagital.

În structura mezenterului comun se găseşte aorta primitivă şi între foițele mezenterului se găsesc ramurile aortei destinate intestinului primitiv: pentru porțiunea superioară din care se va dezvolta viitoarea ansă duodenală, sunt ramuri din artera hepatică şi artera mezenterică superioară, spre ansa ombilicală corespunde trunchiului arterei mezenterice superioare şi spre intestinul terminal artera mezenterică inferioară.

Creşterea diferențiată a viscerelor şi alungirea tubului digestiv disproporționată față de creşterea trunchiului, determină deplasări ale viscerelor şi torsiuni ale anselor intestinale care vor antrena şi peritoneul, corespunzător segmentelor respective. Ulterior apar procese de coalescență între peritoneul parietal primitiv şi foițele peritoneale ale organelor şi mezourilor, dacă între ele există un contact permanent.

Ansa duodenală situată inițial în plan mediosagital prin creşterea ficatului şi rotația gastrică, se răstoarnă la dreapta liniei mediane împreună cu mezoul său. Astfel, ansa duodenală trece din plan sagital în plan frontal cu fața dreaptă orientată posterior şi fața stângă orientată anterior.

Ansa intestinală se torsionează în jurul axului format de vasele mezenterice superioare în direcție opusă acelor de ceasornic. Flexura duodeno-jejunală se va deplasa inițial în jos apoi la stânga şi în sus, duodenul luând forma inelară.

Torsionarea ansei intestinale deasupra duodenului face ca rădăcina mezocolonului să încrucişeze anterior a doua porțiune a duodenului şi rădăcina mezenterului pe a treia.

Prin torsiune şi răsturnarea spre dreapta a ansei duodenale, peritoneul visceral şi mezoul ei vor veni în contact cu peritoneul parietal posterior primitiv, iar prin fenomene de coalescență apare fascia descrisă de Treitz. În acest mod duodenul devine secundar retroperitoneal. Excepție face prima porțiune a duodenului care este complet acoperită de peritoneu. De pe fața ei posterioră spre hilul hepatic porneşte ligamentul hepatoduodenal (parte a micului epiplon). Între marginea inferioară a primei porțiuni şi colon se află ligamentul duodenocolic.

Alături de această dispoziție fiziologică, există unele deficiențe de coalescență, fără răsunet patologic, de regulă, care pot constitui descoperiri radiologice sau chirurgicale accidentale, sau, în anumite condiții (mezenter comun etc.) se pot afla la originea unor afecțiuni ce necesită sancțiune chirurgicală (ocluzie intestinală înaltă) (fig. 45.3).

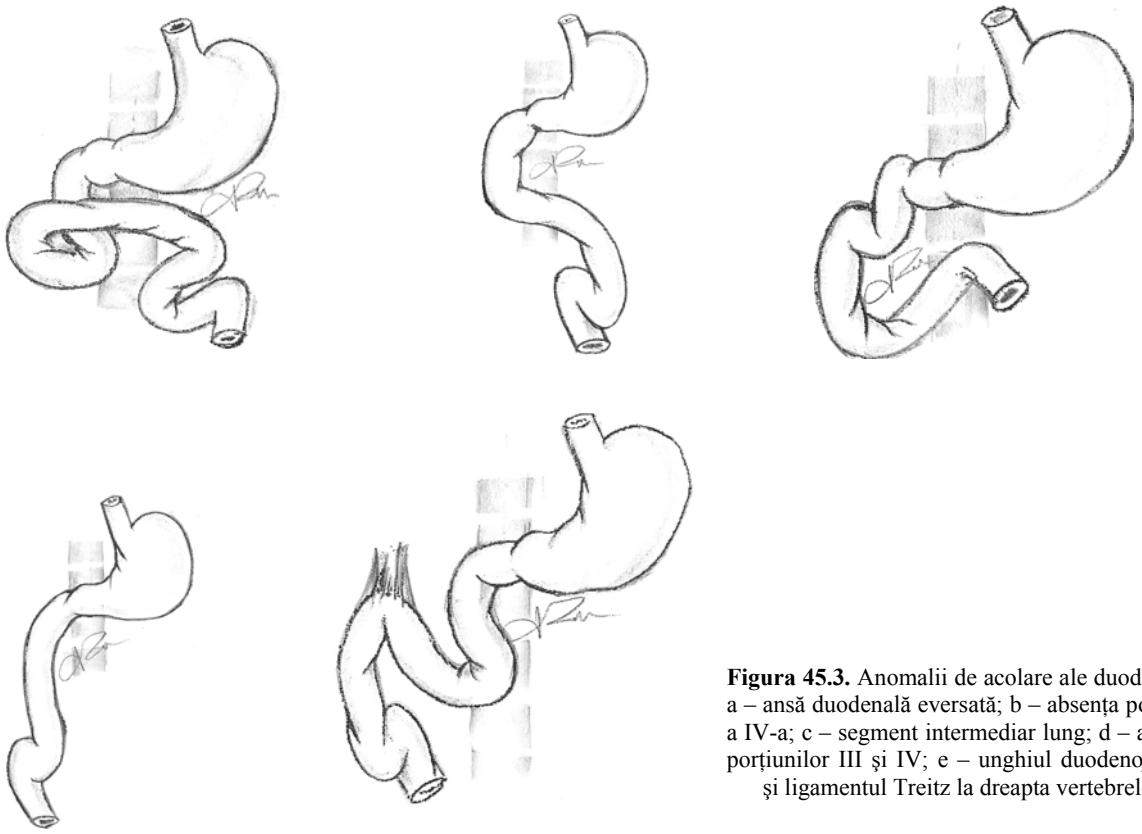


Figura 45.3. Anomalii de acolare ale duodenului: a – ansă duodenală eversată; b – absența porțiunii a IV-a; c – segment intermediar lung; d – absența porțiunilor III şi IV; e – unghiul duodenojejunal şi ligamentul Treitz la dreapta vertebrelor.

ANATOMIA ENDODUODENALĂ

Fără a intra în detalii de structură, ne vom opri asupra unor aspecte cu profunde implicații chirurgicale. Coledocul, în traiectul său duodenal intramural, determină apariția unei plici longitudinale la mijlocul lui D2, înapoia marginii mediale, *plica longitudinalis duodeni* [4]. La capătul inferior al acestui traiect se află papila duodenală mare acoperită (frecvent) de plica circulară Kerkring, rezultat al penetrației parietoduodenale de către complexul canalar coledoco-wirsungian ce determină astfel, „fereastra" sau „butoniera" duodenală, la nivelul straturilor musculare longitudinale şi circulare (fig. 45.4).

Aceste fibre desprinse din musculatura duodenală, denumite de Schreiber, *musculus sphincter basis papilae*, creează aparența unui dispozitiv de pensare, motiv pentru care au fost considerate de Boyden ca sfincter superior al coledocului [5].

Fereastra duodenală nu este un simplu orificiu de trecere al complexului canalar biliopancreatic, ci reprezintă un loc de intricare complexă a fibrelor musculare. Astfel, o parte a fibrelor stratului muscular longitudinal al duodenului ascensionează intramural, la nivelul coledocului, constituind muşchiul dilatator al papilei.

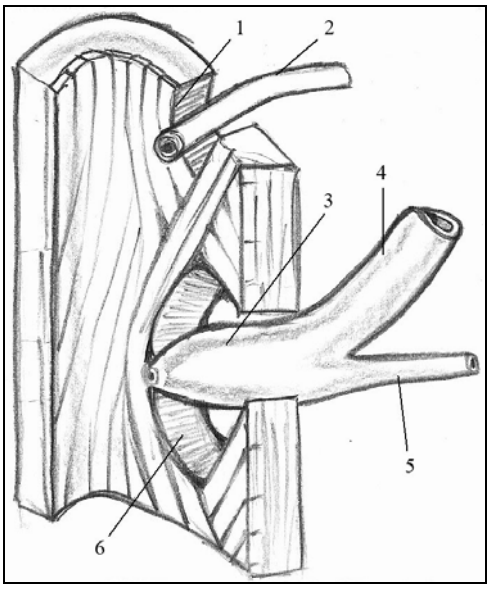


Figura 45.4. Fereastra duodenală: 1 – fereastra duodenală mică; 2 – ductul Santorini; 3 – ampula lui Vater; 4 – canalul coledoc; 5 – ductul pancreatic principal, Wirsung; 6 – fereastra duodenală mare.

Schimbul de fibre musculare nu se realizează omogen, iar rețeaua nu este suficient de densă, astfel încât, cel mai frecvent, zona postero-superioară rămâne parțial descoperită, fiind predispusă la formarea de diverticuli.

Papila duodenală mare conține ampula lui Vater, cavitate în care (în majoritatea cazurilor – 85%), se deschid împreună canalul coledoc şi ductul pancreatic (fig. 45.5). La 2–3 cm deasupra există, de regulă ce-a de-a două papilă (papila duodenală mică), în care se deschide canalul Santorini, când acesta există şi care penetrează, la rândul său peretele duodenal, la nivelul ferestrei duodenale mici ce nu este implicată, de regulă, într-o patologie specifică.

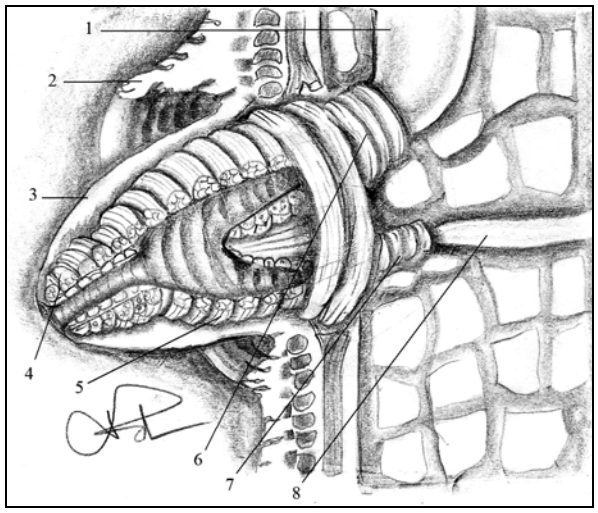


Figura 45.5. Papila duodenală mare şi complexul sfincterian ampular; 1 – canalul coledoc; 2 – plica circulară Kerkring; 3 – ampula lui Vater; 4 – sfincterul ampular Oddi; 5 – sfincterul mijlociu Baraya; 6 – sfincterul coledocian Boyden; 7 – sfincterul pancreatic; 8 – ductul pancreatic Wirsung.

Aspectul descris, corespunde situațiilor celor mai frecvente. Există, însă numeroase variante de deversare ale căii biliare principale, în contextul unui coledoc scurt congenital, sau scurtat (fig. 45.6) (în afecțiunile inflamatorii de vecinătate: ulcer duodenal cronic penetrant posterior, colecistite, coledocite etc.), sau mai lung (congenital).

Astfel, variantele de sediu ale papilei pot fi: înalte (deasupra sfincterului medioduodenal Kapandji), joase (sub sfincterul medioduodenal), foarte joase (foarte rar), la nivelul duodenului D3 sau D4 (fig. 45.7) [3].

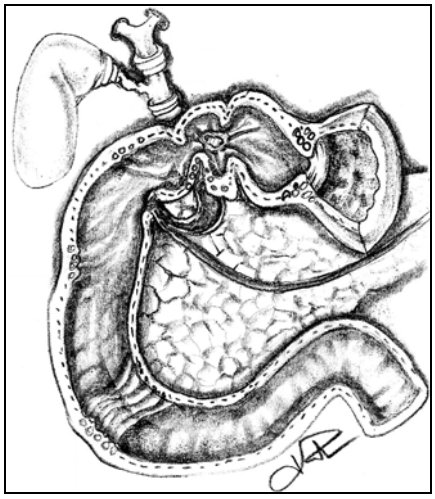


Figura 45.6. Coledoc scurtat în context inflamator, secundar evoluției cronice a unui ulcer duodenal bulbar, penetrant posterior. Tracțiunea coledocului determină ascensionarea papilei şi a canalului pancreatic principal, fapt ce necesită un plus de vigilență în cazul rezecțiilor.

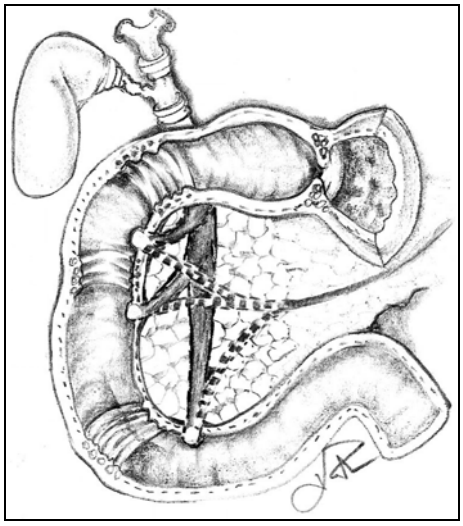


Figura 45.7. Variante de sediu ale papilei duodenale mari.

Joncțiunea coledoco-wirsungiană este, de asemenea, supusă variabilității, fapt cu importante implicații clinice şi terapeutice (fig. 45.8). Cel mai frecvent, unirea dintre cele două canale se realizează în unghi ascuțit, astfel încât ele apar separate printr-un pinten. Există, însă, posibilitatea următoarelor variante [3]:

a. lipsa de unire, canalele terminându-se separat prin două origini, la nivelul papilei, sau se separă după un scurt traiect comun (13%),
b. deschiderea coledocului la distanță, în unghi aproape drept, în canalul pancreatic principal,
c. deschiderea coledocului la nivelul papilei, canalul Wirsung având deversare separată.

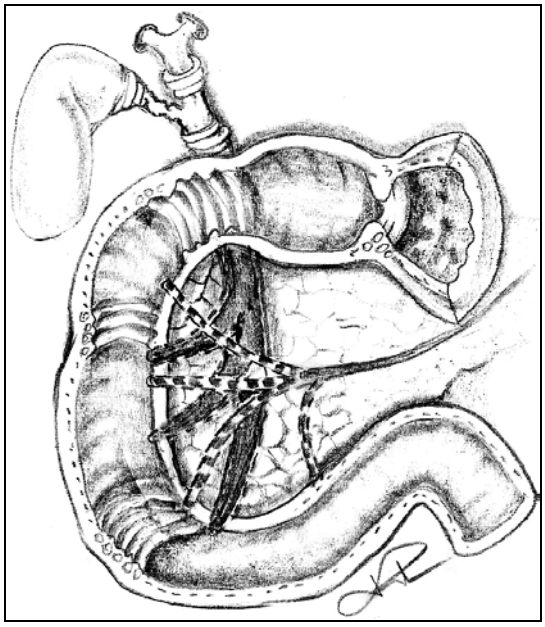


Figura 45.8. Variante de deversare separat a ductelor Wirsung şi coledoc.

Zona de deversare coledoco-wirsungiană de la nivelul papilei duodenale mari, deține un complex sfincterian, descris prima oară în 1681 de Glisson. Boyden, descoperă în 1937, sfincterul propriu al coledocului. Cea mai complexă descriere anato-moclinică a aparatului sfincterian, a fost însă, realizată de către Papamiltiades şi Rettori în 1957.

Una dintre cele mai uzitate clasificări, împarte aparatul sfincterian în trei porțiuni (fig. 45.9) [5]:

a. Sfincterul ampular: are 5–6 mm lungime şi se află în continuarea musculare mucoase a duodenului. Reprezintă principalul sistem antireflux, fiind un sfincter ocluziv şi rezistent. Acesta reprezintă, de fapt, sfincterul descris de Oddi, deşi terminologia curentă se referă la întregul aparat sfincterian. Secționarea lui favorizează pneumobilia şi refluxul duodeno-coledocian.
b. Sfincterul coledocian propriu este alcătuit, la rândul său, din trei zone:
   1. zona inferioară – submucoasă, slab repre-zentată, corespunde infundibulului;
   2. zona intramurală corespunde ferestrei duodenale;
   3. zona suprerioară este situată în plin țesut pancreatic, la 3–4 mm deasupra ferestrei duodenale. Această regiune, nu este interesată de sfincterotomiile endoscopice, care de regulă se opresc la fereastra duodenală;
c. Sfincterul pancreatic are cca 5 mm lungime şi este mult mai slab decât cel coledocian. Acest sfincter împiedică refluxul de conținut duodenal intrapancreatic după sfincterotomii.

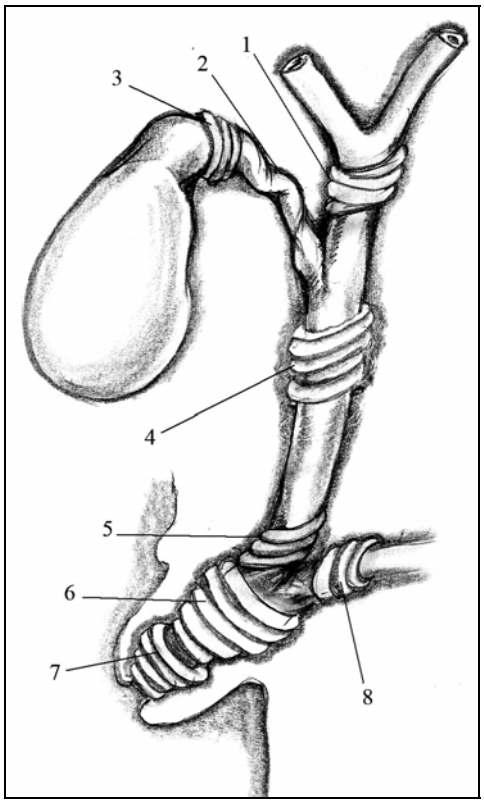


Figura 45.9. Sfincterele căilor biliare extrahepatice: 1 – sfincterul Mirizzi; 2 – valvulele Heister; 3 – sfincterul infundibular Lutkens; 4 – sfincterul coledocian Malet Guy Ponthus; 5 – sfincterul Boyden; 6 – sfincterul mijlociu Baraya; 7 – sfincterul ampular Oddi; 8 – sfincterul pancreatic.

Complexitatea funcțională a aparatului sfincterian oddian se datorează în mare parte rețelei de fibre nervoase de proveniențe diferite. Plexurile hepatice anterior şi posterior care asigură inervația extrinsecă a sfincterului, conțin fibre preganglionare parasimpatice provenite de la cei doi nervi vagi, dar şi fibre simpatice postganglionare cu originea în plexul celiac. De asemenea, inervația autonomă intramurală se află în strânsă conexiune cu cea a organelor adiacente şi imediat învecinate (duoden, stomac, veziculă biliară).

Plexul arterial peripapilar dens, cu origine în artera retroduodenală, manşonat cu fibre nervoase mixte, are o deosebită importanță în fiziologia acesteia, precum şi în reactivitatea la agenții farmacologici. Pe aceasta se bazează intervențiile terapeutice medicale patogenice, de liză a spasmului papilar în pancreatita acută edematoasă (administrarea de nitriți, xilină etc.) [6].

Un alt aspect caracteristic duodenului cu importante implicaţii patogenice, îl reprezintă prezenţa glandelor Brünner. Acestea sunt specifice duodenului şi se găsesc printre glandele Liberkühn, prezente pe toată lungimea duodenului. Glandele Brünner, mai numeroase la nivelul joncţiunii gastroduodenale, sunt structuri tubuloacinoase mici, ce străbat musculara mucoasei şi pătrund în submucoasă, iar canalele lor excretoare, se deschid, fie în profunzimea unei glande Liberkühn, fie la baza unei plici Kerkring [4].

De asemenea, submuocasa duodenului conţine numeroşi neuro- şi vasomodulatori aparţinând sistemului APUD, printre care peptidul intestinal vasoactiv (VIP), substanţa P şi metencefaline imunoreactive.

După unii autori [1], glandele Brünner sunt implicate (alături de celulele mucoasei duodenale), în protejarea mucoasei duodenului împotriva agresiunilor chimice şi mecanice prin secreţia de mucus. Acesta are o concentraţie crescută de bicarbonat asigurând menţinerea mediului de contact celular, alcalin.

În plus, glandele Brünner, conţin şi secretă factorul epidermal de creştere (EGF – *epidermal growth factor*) (produs şi de glandele submandibulare), cu rol inhibitor asupra secreţiei acide gastrice şi citoprotector atât pentru mucoasa duodenului cât şi pentru cea a stomacului. Pe de altă parte EGF este şi un factor mitogen, stimulând proliferarea celulară prin creşterea sintezei de ADN şi ARN în interiorul mucoaselor duodenală şi gastrică.

VASCULARIZAŢIA DUODENULUI

Vascularizaţia arterială a duodenului provine din două surse principale: trunchiul celiac prin artera gastroduodenală şi artera mezenterică superioară. Conexiunile celor două teritorii arteriale se realizează la nivelul arcadelor pancreaticoduodenale anterioară şi posterioară.

Artera pancreaticoduodenală antero-superioară (din artera gastroduodenală) se anastomozează cu omoloaga ei antero-inferioară, provenită din artera mezenterică superioară, formând arcada pancreaticoduodenală anterioară. Iniţial prepancreatică, arcada anterioară devine paraduodenală (poziţionată între marginea medială a lui D2 şi capul pancreatic), sub nivelul vărsării canalului coledoc [7].

Arcada pancreaticoduodenală posterioară se formează prin anastomozarea arterei pancreaticoduodenale posterosuperioare (colaterală a arterei gastroduodenale), cu artera pancreaticoduodenală posteroinferioară (ramură a a. mezenterice superioare). Comparativ cu arcada anterioară, cea posterioară se află la o oarecare distanţă de marginea medială a duodenului (arcada juxtaduodenală), încrucişând coledocul pe faţa anterioară.

Bulbul duodenal este o zonă foarte bine vascularizată, care pe lângă ramuri din cele două arcade, mai primeşte:

- artera supraduodenală (cu origine variabilă, fie din artera hepatică, gastroduodenală sau gastrică dreaptă);
- artera infrapilorică (de asemenea, cu origine variabilă, din artera gastroduodenală sau gastroepiploică dreaptă).

Porţiunile terminale ale duodenului (orizontală şi ascendentă) sunt mai slab vascularizate, mai ales pe una din feţe (care poate rămâne avasculară), fiind zone cu risc chirurgical crescut în privinţa suturilor sau anastomozelor [7].

Cunoaşterea traseelor arterelor pancreaticoduodenale, guvernează chirurgia duodenopancreatică. Lipsa evidenţierii atente a acestor artere poate duce la ischemia şi necroza duodenului, primei anse jejunale, capului pancreatic, chiar şi a unor porţiuni din ficat, căile biliare şi colonul transvers.

Chirurgul trebuie să anticipeze şi să evidenţieze cursul arterelor şi anastomozele acestora, intraoperator. Disecţiile corespunzătoare în această zonă diminuă riscul sângerărilor sau al complicaţiilor tardive de tipul stenozelor anastomotice, fistulelor, necrozei intestinale sau ileusului paralitic.

Prezenţa arcadei anterioare duble este variabilă după unii autori. Un studiu polonez din 2004 [8] remarcă prezenţa sa în 3,3% din cazuri, pe când Woodburne şi Olsen, analizând 150 de cazuri, nu constată prezenţa acesteia.

Sakagami demonstrează prezenţa constantă a arcadei posterioare, pe când Kimura o evidenţiază doar la 88% din cazuri [8]. Un studiu detaliat efectuat de Michels [9] pe 200 de cadavre, evidenţiază numeroase variaţii şi conexiuni atipice între arterele pancreatice. În lucrarea sa, acesta evidenţiază patru tipuri de arcade pancreaticoduodenale, atât anterioare cât şi posterioare şi le clasifică astfel [9]:

– Tipul I – o singură arcadă
– Tipul II – arcadă dublă
– Tipul III – arcadă triplă
– Tipul IV – arcadă cvadruplă

Arcadele pancreaticoduodenale prezintă o variabilitate individuală extrem de mare. Un alt studiu [10] evidențiază prezența unei artere comunicante între cele două arcade, la 44 din cele 51 de cazuri studiate. Traseul arterei comunicante se află între canalul pancreatic principal (Wirsung) şi cel accesor (Santorini) şi are o importanță majoră în vascularizația papilelor duodenale, mai ales cea mare.

Această arteră poate fi considerată un element de limitare al extinderii rezecției în pancreatectomiile subtotale cu prezervarea duodenului. De asemenea, poate constitui un element de graniță între teritoriile vasculare ale trunchiului celiac şi ale arterei mezenterice superioare. Alte studii, însă, [9] infirmă existența acestei artere.

Venele sunt tributare axului mezentericoportal. O particularitate o prezintă vena antero-superioară, care se uneşte cu vena gastroepiploică dreaptă şi vena colică dreaptă, formând trunchiul gastrocolic al lui Henle.

Nodulii limfatici duodenopancretici anteriori şi posteriori drenează prin două lanțuri principale: lanțul arterei hepatice şi lanțul arterei mezenterice superioare. Rețeaua limfatică a lui D1 este tributară nodulilor limfatici infrapilorici, iar D4 este tributar unui nodul limfatic pancreatic inferior.

INERVAȚIA DUODENULUI

Schimbul de fibre dintre cei doi nervi vagi (anterior şi posterior), ramificațiile acestora (nervii lui Latarjet), conexiunile şi schimbul de fibre cu plexul celiac (simpatic), fac ca la nivelul duodenului inervația să fie mixtă şi mixată, astfel încât, influențele nervoase sunt subtile şi intricate. Aferențele şi eferențele duodenale urmează calea plexurilor periarteriale, fapt ce trebuie să sporească vigilența abordărilor vasculare ale regiunii duodenopancreatice, cu precădere în cazul intervențiilor ce urmăresc conservarea duodenului.

BIBLIOGRAFIE

1. Gray SW, Colborn GL, Pemberton LB, Skandalakis LJ, Skandalakis JE. The duodenum. Part 1: History, embryogenesis, and histologic and physiologic features. Am Surg 1989 Apr;55(4):257-61.
2. Bochus HL *et al*. Gastroenterology. Second Edition, Vol II. W. B. Saunders Company, 1966.
3. Juvara I., Setlacec D., Rădulescu D., Gavrilescu S. Tehnici chirurgicale. Vol. II. Chirurgia căilor biliare extrahepatice. Ed. Medicală Bucureşti, 1989.
4. Iagnov Z., Repciuc E., Russu G. Anatomia omului. Viscerele. Ed. Medicală Bucureşti, 1958.
5. Duca S. Sfincterul lui Oddi. Patologie şi terapeutică chirurgicală. Ed. Litera Bucureşti, 1983.
6. Kwok-Hung Lai. Sphincter of Oddi and Acute Pancreatitis: A New Treatment Option JOP. J Pancreas 2002; 3(4):83-85.
7. Leguerrier A. *et al*. Nouveaux dossiers d'anatomie. Ed. Scientifiques et Juridiques. Paris, 1995.
8. Krakowiak-Sarnowska Elżbieta, Flisiński P., Szpinda M., Flisiński M., Sarnowski J. The pancreaticoduodenal arteries in human foetal development. Via Medica Vol. 63, No. 3, pp. 281–284, 2004.
9. Michels NA. The anatomic variations of the arterial pancreaticoduodenal arcades: their import in regional resection involving the gallbladder, bile ducts, liver, pancreas and parts of the small and large intestines. J Int Coll Surg, 1962, 37: 13–40.
10. Yamaguchi H, Wakiguchi S, Murakami G, Hata F, Hirata K, Shimada K, Kitamura S. Blood supply to the duodenal papilla and the communicating artery between the anterior and posterior pancreaticoduodenal arterial arcades. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8: 238–244.
11. Lindner HH, Penz VA, Ruggeri RA, *et al*. A clinical and anatomical study of anomalous termination of the common bile duct into the duodenum. Ann Surg 1976;198:626.

B. STENOZELE DUODENALE

DAN SABĂU, MARIUS ANTONESCU, ALEXANDRU SABĂU,
ANCA DUMITRA, CORINA LUPUȚIU, ADRIAN POPENȚIU

DEFINIȚIE

Stenozele duodenale sunt reprezentate de îngustarea de diverse grade a lumenului duodenal, până la obstruarea completă a acestuia. Având diverse etiologii, consecința finală o reprezintă încetinirea tranzitului duodenal (peste 15 minute) până la eventuala abolire completă a acestuia.

CLASIFICĂRI

În funcție de **natura** obstacolului :
– congenitale
– dobândite.

În funcție de **sediul** procesului patologic determinant:
– față de *lumenul duodenal*:
  – intraluminale
  – parietale
  – extraluminale
– față de *ampula lui Vater*:
  – stenoze supravateriene
  – stenoze subvateriene.

În funcție de **caracterul funcțional** :
  – mecanice
  – funcționale.

ETIOPATOGENIE

Vom expune categoriile etiologice grupate după localizarea acestora raportată la peretele duodenal:

Stenoze duodenale endoluminale:

- Corpii străini intraduodenali: ace, jucării, monede, ghem de ascarizi, calcul biliar (consecința unei fistule colecistoduodenale), tricho- sau fitobezoar.

Stenoze duodenale parietale:

- Congenitale: atrezie, diafragm membranos duodenal, diverticuli intraduodenali, pancreas heterotopic.
- Stenozele duodenale ulceroase (bulbare sau postbulbare).
- Tumorile benigne sau maligne duodenale (adenoame, tumori carcinoide, paraganglioame, carcinoame) sau ale ampulei lui Vater (ampuloame).
- Boala Crohn cu localizare duodenală.
- Stenoze cicatriciale posttraumatice (traumatisme, chirurgie).
- Hematomul intramural duodenal.

Stenoze duodenale extraluminale:

- Congenitale: bride peritoneale (ligamentul hepatoduodenocolic, ligamentul cistico-duodenocolic), brida Ladd, rotația incompletă, lipsa de coalescență a mezourilor (duoden mobil, poziția anormală a unghiului duodenojejunal sau ptoza unghiului hepatic al colonului), pancreas anular.
- Inflamatorii: periduodenita, aderențele postoperatorii consecutive chirurgiei gastroduodenale, adenopatii mezenterice netumorale, mezenter îngroşat, retractil, diverticulita, pancreatita cronică, pancreatita „segmentară” cefalică.
- Tumorale: tumori gastrice, hepatice, ale veziculei biliare, pancreatice, colice, adenopatii retroperitoneale, cancere metastazante.
- Vasculare: anevrismul de aortă abdominală sau cel de arteră mezenterică superioară, pensa aortomezenterică, malpoziționarea venei mezenterice superioare sau a venei renale stângi, hematomul de vecinătate.

FIZIOPATOLOGIE

Reducerea până la abolire a tranzitului duodenal are ca şi consecințe perturbarea aportului de principii nutritive şi energetice adus de alimentație şi spolierea suplimentară a organismului prin pierderile de lichide biologice (conținut gastric şi duodenal). Consecințele sunt

reprezentate de denutriție, deshidratare cu hipovolemie şi tulburări hidro-electrolitice şi acido-bazice.

Sediul obstacolului raportat la ampula lui Vater, conferă nuanțe uşor diferite dezechilibrelor menționate mai sus, şi anume: stenozele supravateriene evoluează cu alcaloză hipocloremică (similară sindromului Darrow descris în stenozele pilorice) asociată cu hipovolemie, hipoproteinemie şi hipopotasemie; în stenozele subvateriene deficitul hidro-electrolitic este şi mai sever datorită sporirii magnitudinii pierderilor, cu hipopotasemie mai marcată, generând tabloul de „intoxicație duodenală" [29].

De asemenea, hiperpresiunea intraduodenală poate determina şi reflux duodeno-bilio-pancreatic.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Expresia anatomo-patologică a stenozei este reprezentată de dilatația duodenului: difuză (atunci când obstacolul este localizat distal, în regiunea unghiului duodeno-jejunal) sau segmentară (suprastenotică, sau, uneori în mod paradoxal, şi substenotică – reflectând anumite tulburări de motilitate asociate). Amploarea dilatației este direct proporțională cu gradul îngustării luminale. În general, peretele duodenal în amonte de obstacol reacționează inițial prin hiperkinezie şi hipertrofie, pentru ca ulterior să se instaleze atonia şi hipotrofia parietală, în cazul unei evoluții îndelungate [59].

De asemenea, se pot constata aspectele anatomo-patologice specifice leziunilor patologice obstructive (malformații congenitale, tumori, anomalii vasculare etc.).

DIAGNOSTIC CLINIC

Simptomatologia este comună afecțiunilor gastroduodenale: dureri în etajul abdominal superior, grețuri, vărsături, în timp adăugându-se şi tulburări de ordin general: cefalee postprandială, astenie, scădere în greutate. Confuzia cu o diskinezie biliară este frecventă, mai ales că atonia veziculei biliare însoțeşte deseori stenoza duodenului.

Hațieganu (1958) descrie un tablou clinic polimorf pe care l-a denumit sindrom dispeptic duodenal**.** El îmbracă aspectul unei dispepsii trenante, cu acuze polimorfe, fără periodicitate, pe care se pot grefa crize dureroase duodenale. Ele sunt pure sau însoțite de vărsături, uneori incoercibile şi persistente.

Stenozele supravateriene mimează perfect stenoza pilorică: dureri epigastrice postprandiale, de intensitate variabilă, însoțite de vărsături, în general abundente, cu resturi alimentare, uneori fetide, care uşurează bolnavul. În timp, starea generală se degradează, apar consecințele deshidratării şi ale dezechilibrelor electrolitice, tulburări ale metabolismului calciului (parestezii, tetanie).

Stenozele subvateriene se caracterizează prin grețuri, vărsături bilioase sau de stază, importante cantitativ, fără efort (pilor beant, incompetent), stare generală alterată mai precoce, astenie extremă, scădere în greutate.

Crizele dureroase, mai puțin intense, apar tardiv după alimentație, mai ales în poziția ortostatică. Sunt ameliorate de poziția genu-pectorală, decubitul ventral şi manevra Hayse (ascensionarea masei intestinale cu ajutorul mâinilor).

Cefaleea se regăseşte frecvent în tabloul clinic (clasica „migrenă duodenală acută" a lui Duval şi Roux), cu valoare diagnostică în asociere cu simptomele anterior descrise. Consecutiv cantității reduse de conținut alimentar ce depăşeşte obstacolul, tranzitul intestinal este încetinit, cu răspuns slab la laxative [29, 59].

Examenul abdomenului atunci când este modificat, poate orienta spre o stenoză duodenală. Astfel, se poate decela clapotajul *à jeun*, distensia etajului supramezocolic, undele peristaltice, „de luptă" (la subiecții astenici) sau sensibilitate la palparea epigastrului şi hipocondrului drept. Foarte rar, se palpează dilatația duodenală sau un proces tumoral. Prezența icterului poate fi corelată cu obstacolul juxtavaterian, colangita sau hepatita satelită.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Examenul radiologic evidențiază dilatația duodenului, semnul caracteristic al stenozei. Imaginea normală, în foaie de ferigă, este înlocuită cu o pungă piriformă, cu marginile uşor dințate sau chiar netede. Bariul se opreşte la nivelul stenozei. Examinările repetate arată staza bariului în duoden mai multe ore.

Examenul funcțional evidențiază mişcări peristaltice exagerate, iar în stadii avansate mişcările antiperistaltice (brasajul), cu reflux

duodenogastric. *Duodenoscopia* confirmă nivelul obstacolului şi permite prelevarea de biopsii. *Aortograma şi arteriografia selectivă*, conjugate cu tranzitul baritat gastroduodenal se pot efectua pentru stabilirea diagnosticului de pensă mezenterică. *ERCP* este importantă în diagnosticul şi stabilirea extinderii obstacolelor vateriene sau periampulare.

Ecografia abdominală, computer tomografia abdominală reprezintă instrumente utile în diagnosticul stenozelor duodenale, precum şi ale răsunetului locoregional.

Bilanțul de *laborator* poate decela anemie, hemoragii oculte, dezechilibre ionice, hipoproteinemie, alterarea echilibrului acido-bazic.

TRATAMENT

Tratamentul medical

Tratamentul medical adecvat stenozelor uşoare, cert benigne, constă în regim igienodietetic, antispastice, prokinetice, sedative, exerciții posturale, spălături gastrice (cu urmărirea aspiratului gastric şi a diurezei).

Tratamentul chirurgical

Este orientat spre ridicarea obstacolului mecanic: secțiuni de bride sau aderențe, pexia colonului drept coborât, extirparea tumorilor benigne, duodenoduodenostomia, gastrectomia distală cu gastrojejunostomie în anumite stenoze supravateriene. În stenozele subvateriene, operația de elecție este duodenojejunostomia. Duodenopancreatectomia cefalică se practică pentru tumorile maligne extirpabile. Preoperator este esențială reechilibrarea hidroelectrolitică, plastică şi vitaminică.

În unele cazuri, postoperator persistă dilatația duodenului, sugerând implicarea suplimentară a unor mecanisme neuroumorale. Infiltrațiile lombare cu novocaină (Vişnevski) pot aduce îmbunătățiri importante [29].

PROGNOSTIC

Evoluția stenozelor duodenale cronice este în strânsă legătură cu tipul obstacolului, localizarea sa, stadiul evolutiv şi resursele terapeutice. Stenozele maligne, diagnosticate în faze avansate, pot fi abordate cel mult prin metode chirurgicale paliative. În schimb, o stenoză benignă, decelată precoce, tratată medico-chirurgical, are rezultate bune. Prognosticul este întunecat prin adăugarea complicațiilor de tipul angiocolitelor (în obstrucții subvateriene), icterului mecanic, pancreatitelor acute sau cronice, hemoragiilor digestive superioare.

ENTITĂȚI PATOLOGICE

Corpii străini intraduodenali

Corpii străini pătrunşi în duoden pun probleme de tratament dificile, cei mai afectați fiind îndeosebi pacienții pediatrici, cei cu tulburări neuropsihice sau cei în detenție. Proveniți din înghițirea voluntară sau accidentală, corpii străini pot fi reprezentați de: mase celulozice nedigerabile (fitobezoar), mase piloase (trichobezoar), cuie, ace, proteze dentare, jucării, monede etc.

Mai rar, corpii străini pot fi migrați din vecinătate: tub de dren pierdut, calcul biliar. Imposibilitatea de angajare prin curburile potcoavei duodenale (corpi străini lungi), prezența corpilor ascuțiți sau tăioşi, pot conduce la fixarea la acest nivel, cu perforații intra- sau extraperitoneale [29, 73].

Examenul radiologic este obligatoriu, confirmând de cele mai multe ori prezența corpului străin radioopac.

Tratamentul medical constă în administrarea unei alimentații bogate în fibre celulozice nerezorbabile, făinoase, ce înglobează şi ajută la progresiunea corpului străin. Se administrează antispastice şi se indică poziția ventrală genupectorală, care eliberează duodenul de presiunea pensei mezenterice, favorizând pasajul corpului străin.

Eşecul tratamentului conservator după 24–48 de ore impune intervenția endoscopică sau chirurgicală. Nu este exclusă intervenția laparoscopică. Corpul străin localizat în duoden este de preferat să fie împins în stomac sau jejun şi extras printr-o gastrotomie sau jejunotomie minimă chirurgicală deschisă sau celioscopic, dacă nu poate fi extras retrograd pe cale endoscopică [74].

Stenozele duodenale congenitale

Stenozele duodenale congenitale, alături de atrezii, realizează forma clasică de ocluzie înaltă a nou-născutului (1:6 000 – 1: 40 000 de naşteri). Obstrucția este situată cel mai frecvent pe a doua porțiune a duodenului, supravaterian. Se asociază cu prematuritatea (25–60 % din cazuri), dar şi cu trisomia 21 (30 % din cazuri), anomalii majore

cardiace, atrezii de esofag, anomalii de căi biliare sau mucoviscidoza [73]. Prima descriere a unei atrezii duodenale o face Cadler în 1733, iar Tiedemann descrie pancreasul anular în 1818, pentru ca la sfârşitul secolului XIX să fie citate primele tentative de rezolvare chirurgicală. În 1905, Vidal reuşeşte cu succes o gastro-jejunostomie la un nou-născut cu stenoză duodenală [61].

În patogeneza atreziilor şi stenozelor duodenale sunt incriminate defecte de recanalizare totală sau parțială, accidente vasculare fetale.

Clasificare

Stenozele pot fi *intrinseci*, caracterizate prin prezența **atreziei sau diafragmului membranos** perforat central sau periferic. Prezența diafragmelor duodenale perforate de obicei este decelată în copilărie, dar persistența lor la vârsta adultă pretează la confuzii diagnostice şi tratament inadecvat [28]. Tot în această categorie intră şi varietatea mai rară a diverticulilor intraluminali.

Cel mai adesea, stenoza este *extrinsecă*, cauzată de **aderențe subhepatice sau bride, duplicații duodenale**. Sunt descrise bride congenitale cu un traiect relativ constant: bride generate de pedicului mezenteric cu strâmtorarea porțiunii a treia a duodenului, brida care uneşte pilorul cu mezocolonul transvers sau brida Ladd (ligamentul parietocolic drept), cu obstruarea porțiunii a doua a duodenului.

Prezența mezenterului comun sau a *viciilor de rotație* (absența rotației, rotație incompletă, situs inversus), cu mobilitate exagerată a viscerelor intraabdominale, duoden parțial sau total mobil, pot conduce la volvulus şi stenoză duodenală [20, 61, 73].

Anomaliile embriologice ale pancreasului (pancreasul inelar, pancreasul heterotopic) pot stenoza la rândul lor porțiunea a doua a duodenului.

Diagnostic clinic

Anamneza sarcinii în stenozele duodenale congenitale relevă hidramniosul (semn patognomonic pentru malformațiile obstructive ale tubului digestiv superior), alături de toxemia gravidică, infecțiile materno-fetale, incompatibilitatea factorului Rh [61, 73]. *De remarcat*: importanța depistării prenatale, cu bilanțul precis al anomaliilor asociate prin cariotip şi ecografie.

Vărsăturile sunt abundente, cu debut neonatal, albe sau bilioase, în raport cu localizarea supra- sau subvateriană. Distensia epigastrului contrastează cu abdomenul inferior escavat. Meconiul eliminat nu prezintă celule amniotice (testul Farber), ulterior tranzitul intestinal fiind încetinit sau chiar absent [73]. Simptomatologia este mai atenuată în stenozele mai puțin strânse.

În copilărie dezvoltarea somatică este mai anevoioasă, tranzitul intestinal fiind capricios, cu perioade de constipație ce alternează cu diaree. Vărsăturile, cefaleea, crizele convulsive sau accesele febrile sunt frecvent întâlnite.

Diagnostic paraclinic

Examinarea radiologică este caracteristică. În stenozele complete se evidențiază aspectul de două bule de gaz („*double bubble*"), semnificând dilatația gastrică şi duodenală cu niveluri hidroaerice în stomac şi fundul de sac duodenal dilatat, în timp ce restul abdomenului nu conține aer [20]. Examinarea cu substanță de contrast decelează un stop la nivelul uneia din porțiunile duodenului sau un pasaj filiform, cu dilatarea segmentului supralezional.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al stenozelor duodenale congenitale se face cu hernii diafragmatice (prin aspectul radiologic), stenoza hipertrofică de pilor (vărsături albe, explozive, interval liber după naştere de 2–4 săptămâni), atrezii şi stenoze intestinale (vărsături meconiale, umbre aerice în intestin).

Tratament

Măsurile terapeutice includ regimul alimentar, tratamentul antispastic şi postural. Înlăturarea chirurgicală a obstacolului depinde de tipul şi localizarea acestuia şi se realizează prin duodeno-duodenostomie prepancreatică, duodenoplastie modelantă, excizia diafragmului sau secționarea bridei Ladd, rezecția segmentului obstruat (D3 sau D4, acolo unde dispoziția anatomică permite), gastro sau duodenojejunostomie [20, 61, 73]. Concomitent pot fi abordate şi eventualele leziuni asociate (atrezii de intestin subțire, malrotații, malformații anorectale).

Prognostic

Multitudinea anomaliilor asociate stenozei duodenale condiționează prognosticul acestei embriopatii. Dacă la începutul secolului aceste cazuri se însoțeau de mortalitate de 100%, astăzi supraviețuirea este de 90%. Progresul se datorează diagnosticului prenatal, recunoaşterii precoce a

malformaţiilor asociate, tehnicilor chirurgicale adecvate şi îngrijirii specializate în centre de neonatologie [61].

Diverticulii intraluminali

Aceşti diverticuli sunt rezultatul unei forme rare de malformaţie duodenală (100 de cazuri descrise în literatură), care constă într-un defect de vacuolizare internă având ca şi consecinţă constituirea unui diafragm transversal peripapilar. Progresia repetată a bolului alimentar va transforma acest diafragm într-o structură diverticulară, centrală sau periferică, cu sau fără retenţie de enterolit, parţial sau total stenotică (fig. 45.14). Se pot asocia şi alte anomalii congenitale, de tipul coledococelului sau pancreasului anular [43]. Prima lor menţionare se regăseşte într-un raport de autopsie din 1885 (Silcock).

Diverticulii duodenali intraluminali pot produce manifestări clinice la orice vârstă, legate de obicei de obstrucţia duodenală incompletă, prin retentive intrasaculară de enteroliţi.

Radiologic au aspectul de „*mânecă de vânt*" – „*windsocket*" (1947, Nelson): structură saculară situată în întregime în lumenul duodenal, care retenţionează substanţa de contrast, şi este înconjurată de un halou clar, mai vizibil după pasajul substanţei prin lumenul permeabil parţial.

Tratamentul constă în rezecţia diverticulară totală sau parţială, pe cale endoscopică [19] sau chirurgicală.

Pancreasul heterotopic

Pancreasul heterotopic rezultatul unei migrări aberante sau al unei diferenţieri endodermale vicioase, apare sub forma unor mici noduli alb-gălbui localizaţi cel mai frecvent la nivelul peretelui duodenal sau al unui diafragm ocluziv. Aspectul macroscopic pretează la confuzii cu adenoamele sau metastazele. Alături de obstrucţia mecanică, necroza şi hemoragia constituie cele mai frecvente complicaţii, spre deosebire de malignizare şi hiperinsulinism (în cazul prezenţei elementelor insulare) care sunt rar întâlnite [20, 59, 73].

Pancreasul anular

Pancreasul anular reprezintă o variantă de pancreas heterotopic rezultat dintr-un defect de contopire al mugurilor de origine ai pancreasului, cu apariţia unui veritabil inel pancreatic ce înconjoară a doua porţiune a duodenului, arcul ventral al acestuia fiind mult mai subţire decât cel dorsal. Uneori ţesutul pancreatic se opune doar feţei anterioare a lui D2.

Etiopatogenie

Există două teorii referitoare la geneza acestei anomalii [51]:

- Teoria lui Lecco, conform căreia apariţia pancreasului inelar se datorează persistenţei de vestigii embrionare de ţesut glandular pancreatic pe traiectul de migraţie a mugurelui duodenal ventral, în timpul rotaţiei acestuia în jurul axului mezenteric [36].
- Teoria lui Baldwin, după care există doi muguri pancreatici ventrali, drept şi stâng. Mugurele stâng îşi menţine poziţia, în ciuda rotaţiei mugurelui drept, lucru care duce la apariţia unei benzi de ţesut pancreatic periduodenal [45].

Tablou clinic

Pancreasul anular este deseori asimptomatic, fiind o descoperire accidentală, cu ocazia laparotomiei sau la necropsie. Tabloul clinic îmbracă aspecte variabile în funcţie de vârstă şi de gradul de obstrucţie pe care îl generează :

- ocluziile acute ale duodenului apar exclusiv la nou-născut sau copilul mic, şi se manifestă prin distensie abdominală marcată, sensibilitate dureroasă de repaos şi la palpare, vărsături incoercibile, imposibilitatea alimentaţiei ;
- fenomene obstructive cronice (sindrom dispeptic nesistematizat, insuficienţă evacuatorie gastrică) pot fi întâlnite în copilărie şi chiar la vârsta adultă;
- rareori, se poate manifesta clinic ca şi o pancreatită acută sau cronică.

Diagnostic paraclinic

- *Tranzitul baritat*: evidenţiază o stenoză concentrică, extrinsecă, centrată pe cea de-a doua porţiune duodenală. Se pot evidenţia distensie gastrică marcată cu stază gastrică, eventual pasaj filiform al substanţei de contrast ;
- *Tomografia computerizat* : poate sugera diagnosticul, dar mai ales exclude o eventuală patologie tumorală generatoare de stenoză duodenală;

- *Ecoendoscopia*: poate pune diagnosticul de certitudine, prin evidenţierea ţesutului pancreatic, dispus circumferenţial, la exteriorul peretelui duodenal ;
- *Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă* : pune, de asemenea, un diagnostic de certitudine, prin evidenţierea unei ramuri canaliculare pancreatice care încercuieşte duodenul şi comunică cu canalul Wirsung ;
- *Colangio-RMN*: investigaţie modernă, permite un diagnostic neinvaziv, fiind de preferat, mai ales în perioada neonatală [12].

Tratament

Tratamentul chirurgical este indicat doar în formele simptomatice ale afecţiunii. Obiectivele intervenţiei includ restabilirea continuităţii tractului digestiv, pe o cale cât mai puţin invazivă, fără a sacrifica din lungimea tractului alimentar şi evitând în acelaşi timp lezarea papilei sau a ţesutului pancreatic. Este de evitat secţionarea ţesutului pancreatic inelar, deoarece acesta conţine şi canaliculi, care o dată deschişi pot duce la apariţia unor fistule pancreatice, cu evoluţie nefavorabilă.

Metoda de elecţie este scurtcircuitarea porţiunii duodenale stenozate printr-o duodeno-duodeno-anastomoză sau gastro-duodenoanastomoză Jaboulay, care reduce la minimum lungimea segmentului duodenal defuncţionalizat (fig. 45.10).

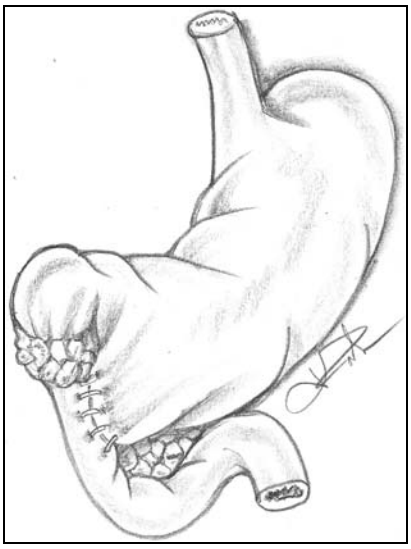


Figura 45.10. Gastroduodenoanastomoză Jaboulay.

Dacă situaţia locală nu permite un şunt scurt, economic, se poate practica o duodeno-jejunostomie, sau gastro-jejunostomie, L-L sau T-L, pe ansă exclusă în Y „à la Roux" (fig. 45.11) sau pe ansă în continuitate (fig. 45.12).

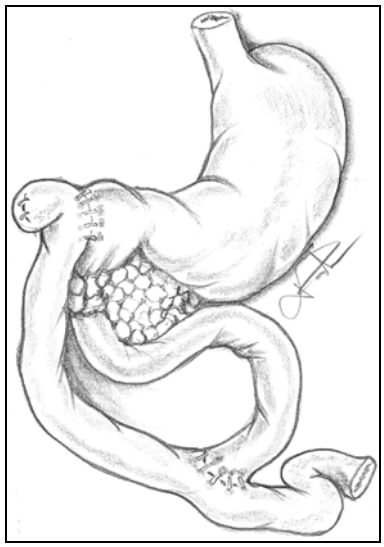


Figura 45.11. Gastrojejunoanastomoză pe ansă în Y „à la Roux".

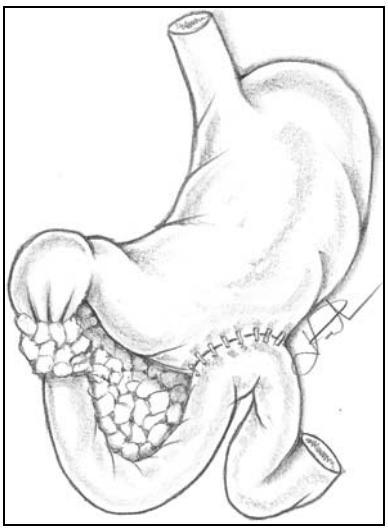


Figura 45.12. Gastrojejunoanastomoză pe ansă în continuitate.

În situaţii excepţionale, se poate recurge la intervenţii care vizează o rezecţie în bloc a porţiunii duodenale stenozate şi a unui segment pancreatic, cu diverse modalităţi ulterioare de restabilire a continuităţii digestive.

Boala diverticulară duodenală

Diverticulii duodenali sunt dilataţii saculare ale peretelui duodenal, comunicând cu lumenul organului printr-un orificiu de dimensiuni variabile.

Ei au fost menționați pentru prima oară în literatura de specialitate, de către Chomell în 1710, iar prima expunere bine documentată a fost făcută de către Morgagni în 1762 [14, 44].

Diverticulii au fost inițial priviți ca şi o anomalie anatomică, până în anul 1913, când JT Case a prezentat 4 cazuri documentate radiologic la Conferința Ştiințifică a Asociației Medicale Americane [40].

Prima intervenție chirurgicală a fost efectuată şi raportată de către Forsell şi Cey.

Odată cu îmbunătățirea metodelor diagnostice, a creşterii adresabilității pacienților şi a speranței de viață, aceştia ajung să ocupe un capitol aparte în patologia chirurgicală clasică sau laparoscopică şi în gastroenterologia clinică şi endoscopică.

Epidemiologie

Boala diverticulară rămâne tributară modificărilor alimentației şi creşterii speranței de viață, fiind depistată într-o proporție semnificativă în țările dezvoltate şi aproape necunoscută aborigenilor organizați tribal.

Localizarea predilectă este la nivelul colonului (în special sigmoid), cu o incidență cuprinsă între 65–80% la vârsta a treia, pe studii extinse necroptice, operatorii sau imagistice (fig. 45.13).

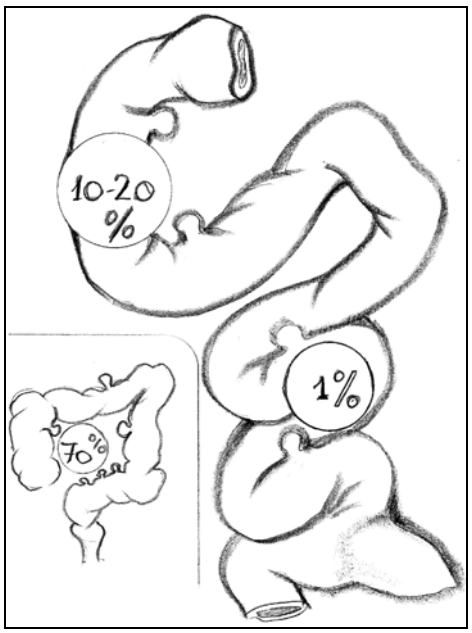


Figura 45.13. Localizarea bolii diverticulare la nivelul tubului digestiv.

În ceea ce priveşte boala diverticulară duodenală, incidența variază în funcție de metoda de diagnostic folosită, crescând odată cu vârsta (cu un maxim între 50–60 de ani), fără a exista diferențe legate de sex :

- studii radiologice : 0,16%–6% [6, 11, 23, 38, 52, 77]
- studii endoscopice : 9–23% [23, 77]
- studii necroptice : 22–23% [11, 38, 52, 77].

Clasificare

După *număr* :
- unici
- multipli (în cca 25–40% din cazuri) [40].

După *etiologie* :
- primitivi (pseudodiverticuli) – cu etiologie neclară ; nu conțin toate structurile parietale duodenale
- secundari (diverticuli „adevărați") – conțin, din punct de vedere structural, toate straturile peretelui duodenal.

După *poziția față de lumenul duodenal* :
- diverticuli extraluminali (forma comună)
- diverticuli intraluminali (descrişi în cadrul stenozelor duodenale congenitale) (fig. 45.14).

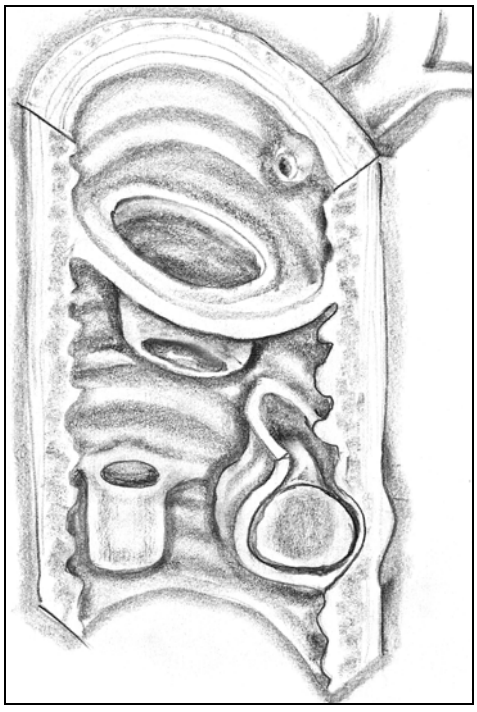


Figura 45.14. Diverticuli intraluminali.

Etiopatogenie

Mecanismul de producere al diverticulilor duodenali recunoaşte în puține cazuri o secvență bine definită.

Primitivi (diverticuli de pulsiune) – sunt protruzii ale mucoasei, cu sau fără musculara mucoasei, prin arii parietale de minimă rezistență (în condițiile presiunii intraluminale duodenale, de circa 700 mmH_2O). Punctele de rezistență parietală scăzută pot apare ca o consecință a pasajului canalelor biliare, pancreatice sau a vaselor sangvine prin grosimea peretelui duodenal; prin absența congenitală sau dispoziția anatomică particulară a fibrelor musculare (fereastra duodenală), sau datorită insulelor de țesut pancreatic heterotopic (fig. 45.15). De regulă, diverticulii primitivi retenționează dat fiind absența musculaturii şi inerției implicite a structurilor parietale.

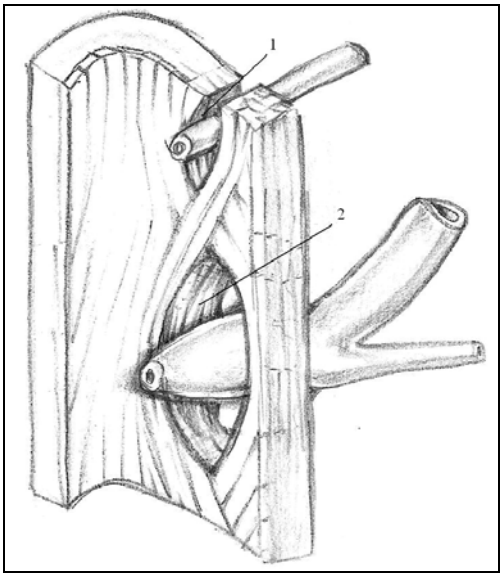


Figura 45.15. Fereastrele duodenale:
1 – fereastra duodenală mică; 2 – fereastra duodenală mare.

Secundari – sunt consecința aderențelor, sau unor procese cicatriceale extraluminale, cel mai des legate de boala ulceroasă. Dau imagini radiologice „în ciocan", „în treflă", punga Hart, diverticul Cole, diverticul Ackerlund. Sunt cel mai des întâlniți la nivelul D1, şi reprezintă mai puțin de 20% din totalul diverticulilor extraluminali. Sunt diverticuli de tracțiune şi remaniere conjunctivă. Sunt descoperiți de obicei în contextul patolgiei ulceroase, şi nu provoacă manifestări clinice specifice (fig. 45.17).

Anatomie patologică

Mărimea diverticulilor duodenali poate varia de la câțiva milimetri până la mai mulți centimetri. Comunicarea cu lumenul duodenal se poate face printr-un colet larg, sau dimpotrivă, printr-un orificiu de mici dimensiuni, care predispune la complicații. Diverticulii sunt multipli în 25–40% din cazuri.

Topografic, mai mult de două treimi dintre aceştia se găsesc la nivelul D2 (cca 66%), cu precădere perivaterian în zona unei breşe musculare anatomice denumită fereastră duodenală, iar 4% la nivelul D1 (exceptând diverticulii ulceroşi) (fig. 45.16). În 20% din cazuri apar la nivelul D3 şi 10% pe D4 [2, 52].

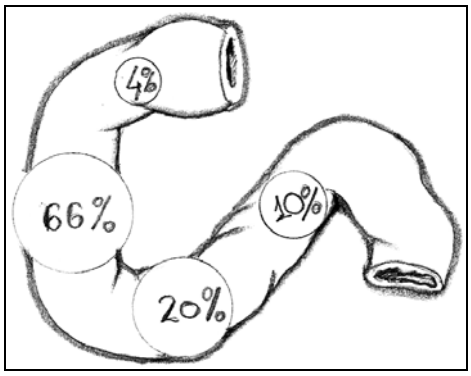


Figura 45.16. Ponderea diverticulilor la nivelul duodenului.

Forma diverticulilor este de obicei sferică sau hemisferică, iar la examenul cu pastă baritată apar ca structuri ovalare, legate de lumenul duodenal printr-un colet (imagine de pahar Erlenmeyer) [52].

Diverticulii primitivi sunt protruzii ale mucoasei şi ale muscularei mucoasei, de obicei fără sau cu foarte puține fibre musculare în structură, fiind lipsiți de contractilitate, retenționând enteroliți. Cei mai mulți, 80–95% apar la nivelul D2, **juxtapapilar**, **juxtapus** (diverticuli perivaterieni, sau diverticuli de fereastră duodenală) (fig. 45.17).

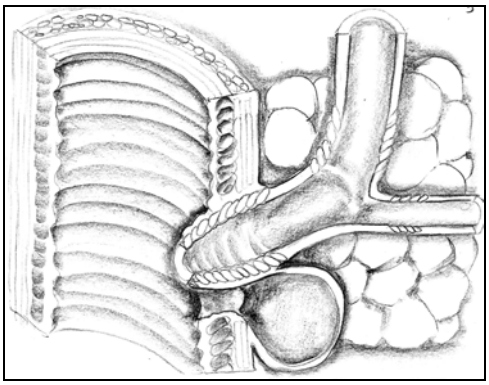


Figura 45.17. Diverticuli juxtapuşi, perivaterieni, sau diverticuli de fereastră duodenală.

Ruptura fibrelor musculare de fixare a sfincterului lui Oddi la fereastra duodenală permite apariția unor diverticuli de mari dimensiuni, cu dislocarea intradiverticulară a papilei, şi constituirea unui diverticul **interpus** ce ocupă întreaga fereastră duodenală (fig. 45.18).

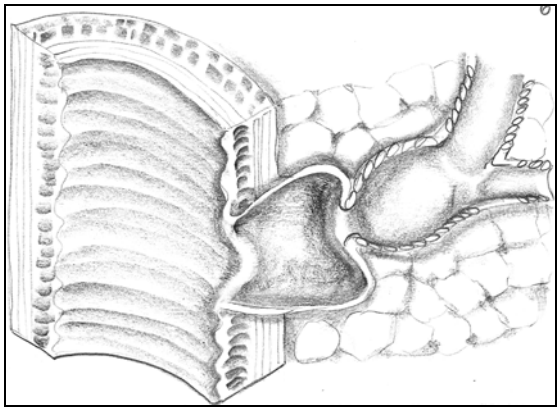


Figura 45.18. Diverticul interpus ce ocupă întreaga fereastră duodenală.

Diverticulii secundari (de tracțiune) conțin toate straturile parietale ale duodenului, eventual cu prezența suplimentară a unor remanieri scleroase postinflamatorii (ulcer duodenal, periduodenite inflamatorii), fiind localizați de obicei la nivelul feței concave a acestuia, în retroperitoneu, de cele mai multe ori, în raport cu calea biliară principală, ductul pancreatic, sau parenchimul glandular pancreatic.

Există variante de **diverticuli duodenali secundari de pulsiune asociați cu stenozele duodenale** (pensa aortomezenterică) (fig. 45.19) [11].

Figura 45.19. Diverticuli secundari, de pulsiune asociați cu pensa aortomezenterică.

Diagnostic clinic

Marea majoritate a diverticulilor duodenali rămân asimptomatici, descoperirea lor fiind accidentală, în cursul investigațiilor adresate altor afecțiuni, în mai mult de 90% din cazuri [2, 11, 52]. Incidența diverticulilor duodenali simptomatici creşte odată cu vârsta pacienților.

Trei factori principali sunt implicați în apariția simptomatologiei clinice:

1. Factorul mecanic
   - Evacuare întârziată sau lipsa evacuării diverticulului
   - Presiune exercitată asupra căii biliare principale sau a canalului pancreatic
   - Obstrucție duodenală parțială sau completă
2. Factorul inflamator
   - Simptome simulând ulcerul duodenal, afecțiuni biliare sau pancreatice
   - Spasm piloric
   - Perforație
3. Transformarea neoplazică.

Simptomatologia este nespecifică, fără semne patognomonice, făcând imposibilă stabilirea unui diagnostic de certitudine de afecțiune diverticulară duodenală, doar pe baza datelor clinice.

Durerea în etajul abdominal superior, în diverse forme, este simptomul cel mai des întâlnit. Poate fi localizată epigastric sau în hipocondrul drept, cu iradiere dorsală sau periscapulară. Greața, inapetența cu scădere ponderală, diaree intermitentă sau constipație pot fi întâlnite la unii pacienți [2, 17, 33, 52].

Diverticulii duodenali juxtapapilari pot fi responsabili de simptome asemănătoare cu cele ale afecțiunilor obstructive biliare, mergând până la icter mecanic. Compresia căii biliare principale, disfuncții papilare produse de diverticulii duodenali, pot duce la apariția pancreatitei acute.

Majoritatea diverticulilor fiind localizați în porțiunea concavă a D2, în contact sau incluşi în parenchimul pancreatic, perforația acestora poate produce, de asemenea, pancreatite localizate.

O manifestare mai rară este hemoragia digestivă superioară de origine diverticulară, cu anemie secundară [16].

Diagnostic paraclinic

Tranzitul baritat gastro-esofagian – este una din investigațiile care poate pune în evidență

diverticulii duodenali, simptomatici sau nu. Patognomonică este remanența prelungită a substanței de contrast la nivelul sacului, pentru o perioadă de 6 ore sau mai mult. Diferențierea față de o nișă ulceroasă se face pe baza incidențelor laterale sau oblice, şi observând coletul diverticular, care nu apare la ulcere.

Endoscopia digestivă superioară – evidențiază dilatația diverticulară, precizează dimensiunile acesteia, aspectul mucoasei şi obiectivează o eventuală hemoragie localizată la acest nivel. Asocierea cu colangiografia retrogradă aduce un plus de informații, investigând raporturile diverticulului cu calea biliară principală şi cu ductul pancreatic. Endoscopia digestivă realizată pentru diagnosticul unei hemoragii intradiverticulare, poate fi asociată cu arteriografia selectivă, pentru o mai bună evidențiere a sediului acesteia.

Tomografia computerizată – poate fi utilă în diagnosticul inflamațiilor sau perforațiilor diverticulare sau a diverticulilor localizați la nivelul țesutului pancreatic. Aceştia apar ca mase interpuse între duoden şi capul pancreasului, cu conținut fluid, aeric, substanța de contrast sau resturi alimentare.

Rezonanța magnetică – pune în evidență nivele aer-lichid în interiorul diverticulilor.

Colangio-RMN – poate preciza cu acuratețe raporturile dintre diverticulii duodenali şi papilă, ca şi eventuala compresie exercitată de aceştia asupra căii biliare principale şi ductului pancreatic.

Complicații

În marea majoritate a cazurilor, complicațiile sunt cele care determină prezentarea pacienților cu diverticuli duodenali în servicii specializate. Complicațiile pot fi de natură mecanică sau infecțioasă.

Complicațiile mecanice pot fi: stenoza duodenală, icterul mecanic, colangita, pancreatita cronică sau acută, litiaza coledociană. Acestea apar datorită stazei biliare sau pancreatice, prin efectul de compresiune extrinsecă realizat de diverticul. Diverticulii juxtapapilari predispun cel mai des la apariția acestui gen de complicații [11, 33, 52].

Complicațiile inflamatorii sunt: diverticulita, ulcerația diverticulară şi perforația [2, 11, 17, 23, 33, 52]. Dacă evacuarea diverticulului este incompletă sau comunicarea cu lumenul duodenal se face printr-un colet îngust, staza intradiverticulară favorizează retenția, apariția enterolitului şi inflamația mucoasei. Apariția unor ulcerații poate duce la perforație, cu formarea de abcese (retroperitoneale, intrapancreatice), peritonită (dacă perforația are loc în porțiunea liberă a duodenului) sau fistule (dudeno-colice, dudeno-jejunale).

Ulcerația mucoasei poate provoca o hemoragie digestivă exteriorizată prin hematemeză sau melenă, de gravitate variabilă, care poate ajunge până la şoc hemoragic [16].

Complicații rare: au fost citate cazuri de malignizare (adenocarcinom, leiomiosarcom, fibrom) sau de ocluzii intestinale prin bezoar intradiverticular [9, 40].

Tratament

Tratamentul medical se adresează formelor necomplicate, paucisimptomatice şi constă în regim igieno-dietetic, administrarea de antispastice, prokinetice şi terapie posturală (adoptarea unei poziții care să favorizeze golirea diverticulului şi în consecință amendarea simptomelor legate de distensia acestuia).

Tratamentul chirurgical. Diverticulii duodenali necomplicați, asimptomatici, nu necesită intervenții chirurgicale elective. Doar 1–5% din pacienții cu diverticuli duodenali necesită tratament chirurgical, care este de cele mai multe ori adresat complicațiilor [10].

Metode directe

- **Invaginarea diverticulară**

Este manopera cea mai simplă, cu indicație în cazul diverticulilor extraluminali mici, neinflamați, situați la distanță de papilă. Invaginarea este urmată de sutura peretelui duodenal, cu fire separate sau închiderea cu una sau două burse.

- **Diverticulectomia**

Reprezintă intervenția de elecție, cel mai des utilizată. Presupune excizia țesutului diverticular, urmată de sutura defectului parietal restant.

Datorită localizării juxtapapilare a majorității diverticulilor, abordul se face după mobilizarea duodenului prin manevra Kocher şi eliberarea flexurii hepatice a colonului. Se practică o duodenotomie exploratorie longitudinală, prin care se identifică papila şi se cateterizează canalul coledoc şi Wirsung-ul, pentru a fi protejate în

cursul manevrelor ulterioare. Se identifică coletul, se explorează conținutul diverticular, după care cu ajutorul unei pense care prinde fundul sacului, acesta se invaginează înspre lumenul duodenal.

Secțiunea coletului se face după reperarea unghiurilor viitorului defect parietal. După verificarea raporturilor cu papila, se realizează duodenorafia diverticulară, în două planuri, sau monoplan. Suprimarea sondelor coledociană şi duodenală, închiderea duodenotomiei exploratorii, de asemenea monoplan sau biplan şi drenajul, încheie intervenția.

Dacă diverticulul este situat pe fața laterală a D2, sau în zone situate la distanță de papilă, se poate realiza diverticulectomia extraduodenală, fără duodenotomie largă, de control. Dacă defectul parietal restant este mare, închiderea acestuia se va realiza pe o tranşă perpendiculară pe axul lumenului, pentru a evita stenoza. Sutura se protejează prin menținerea timp de 7 zile a sondei nazogastrice.

Metode indirecte

- **Derivațiile biliodigestive**

Se adresează circuitului biliar sau digestiv şi propun excluderea papilei, diverticulului sau/şi duodenului din circuitul biliopancreatic şi alimentar.

Constau dintr-o anastomoză coledoco-duodenală latero-laterală sau coledoco-jejunală pe ansa în „Y" sau omega, şi sunt intervenția de ales în cazul diverticulilor compresivi juxtavaterieni. Se pot efectua şi anastomoze colecisto- gastrice, jejunale sau duodenale în variantă miniinvazivă. Avantajele rezidă din evitarea abordului zonei juxtapapilare inflamate, cu potențial crescut de complicații, şi folosirea în anastomoză a unui canal coledoc deja dilatat sau a colecistului (în cazul unui duct cistic permeabil).

- **Derivația duodenală asociată**

Deoarece derivația biliodigestivă descrisă anterior nu ameliorează evacuarea sucului gastric şi nici a bolului alimentar, este necesară, mai devreme sau mai târziu, asocierea unei derivații care să scoată din circuitul digestiv diverticulul şi duodenul, prevenind apariția ulcerului peptic. Varianta de elecție este antrectomia, cu vagotomie tronculară şi anastomoză gastrojejunală.

Metode endoscopice

Sfincterotomia endoscopică a fost folosită cu succes în tratamentul stazei biliare favorizată de diverticuli duodenali compresivi. Pe cale endoscopică se poate realiza şi fragmentarea unui bezoar inclavat, fapt ce ameliorează simptomatologia inflamatorie diverticulară.

Hemostaza endoscopică (pentru hemoragii intradiverticulare) se realizează prin coagulare, injectări locale sau aplicări de clipuri hemostatice [26].

Stenozele duodenale inflamatorii

Ulcerul duodenal cronic reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de stenoze duodenale inflamatorii, dar având în vedere particularităților etiopatogenice, clinice şi terapeutice va fi tratat într-un capitol separat.

Boala Crohn duodenală

Implicarea duodenului în boala Crohn este rară (0,5–4% din cazuri), sub forma leziunilor duodenale intrinseci sau a fistulelor. Afectarea intrinsecă constă de obicei în leziuni „ulcer-*like*", cu potențial evolutiv spre stenozare cicatricială sau chiar stenoza duodenală (frecvent, primul semn al bolii).

Stenoza duodenală poate interesa orice porțiune a duodenului şi nu se asociază de obicei cu leziuni multifocale. Simptomatologia se suprapune obstrucției intestinale înalte, deşi uneori fenomenele obstructive se datorează leziunilor ileocolice asociate.

Diagnosticul de certitudine este histopatologic.

Măsurile medicale includ aspirația nazogastrică, nutriția parenterală totală, administrarea de prokinetice.

Tratamentul chirurgical include stricteroplastia de tip Heineke-Mikulicz sau Weinberg (tehnică adecvată, sigură, în special pentru zona suprapapilară, cu o rată scăzută a complicațiilor) sau duodenojejunostomia pe ansă în „Y" à la Roux (indicată în afectarea porțiunii a treia duodenale) [55].

Stenozele duodenale inflamatorii extrinseci

Pancreatita „segmentară" („*Groove pancreatitis*") este o formă particulară de pancreatită ce afectează capul pancreasului. Localizată la nivelul „şanțului" dintre capul pancreasului,

duoden şi calea biliară principală, cauzează stenoza porțiunii descendente a duodenului (prin efect de masă pancreatică) şi stenoză biliară. Diagnosticul diferențial cu un cancer pancreatic cefalic poate fi dificil.

Etiopatogenetic ar fi incriminată prezența unor dopuri proteice impactate la nivelul ductului Santorini. Diagnosticul se face prin colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (*ERCP*).

Tratamentul chirurgical constă din: duodenopancreatectomie cefalică cu prezervarea pilorului, pancreatectomie cefalică cu prezervarea duodenului sau pancreatectomie izolată segmentară (o adevărată fereastră glandulară şi canalară) cu montarea unei anse izolate, aspirative [56, 57, 58].

Stenoza duodenală poate fi o complicație *a* **pancreatitei cronice**, secundară procesului inflamator sever al țesutului pancreatic, cu interesarea peretelui duodenal. Fenomenele ocluzive sunt însoțite de dureri abdominale intense, intractabile, duodenopancreatectomia fiind uneori necesară pentru amendarea simptomatologiei [41].

Stenoze duodenale tumorale şi pseudotumorale

Pseudotumori duodenale

Hematomul intramural duodenal

Hematomul intramural duodenal (60% din cazuri sunt copii) are origine traumatică în 80% din cazuri, consecutiv traumatismelor abdominale închise.

Etiologia nontraumatică cuprinde:

- afecțiuni sistemice: discrazii sangvine, boli de colagen;
- procese patologice de vecinătate: afecțiuni pancreatice (pancreatita acută alcoolică sau pancreatita cronică), rupturi de anevrisme arteriale (exemplu, a. pancreaticoduodenală);
- cauze iatrogene: complicații ale tratamentului anticoagulant, biopsii la pacienții pediatrici cu leucemie, proceduri endoscopice de tratament ale ulcerului duodenal hemoragic sau colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, efectuate în special la pacienții cu tulburări de coagulare (ciroză hepatică, insuficiența renală cronică terminală) [24, 69, 70].

Clinic, apar fenomene de ocluzie înaltă, dar şi alte potențiale complicații, cum ar fi pancreatita acută sau icterul mecanic, rezultate al compresiunii papilei de către hematom [62].

Diagnosticul este susținut prin *ecografia abdominală* şi mai ales prin *computer tomografia abdominală.*

Metodele terapeutice au fost reprezentate de excizia hematomului sau chirurgia de by-pass, în prezent metode cu indicație restrânsă, rezervate hemoragiilor majore sau recidivelor. Studiile recente din literatură susțin tratamentul conservator, cu aspirație nazogastrică, nutriție parenterală totală şi monitorizare atentă paraclinică.

În 7–8 săptămâni are loc resorbția progresivă a hematomului, în general fără sechele [69]. Vascularizația abundentă a duodenului susține rezorbția promptă a hematomului, evitarea complicațiilor şi a problemelor de vindecare a plăgii. Uneori, fibroza ce înconjoară anevrismele rupte se extinde la organele din jur (mezocolon, duoden, venă cavă inferioară) şi face dificilă distincția de tumorile maligne [62, 69].

Tratamentul anevrismului arterei aorte sau corecțiile chirurgicale ale coloanei vertebrale regionale pot determina apariția hematoamelor periduodenale (extraluminale), determinând stenoze duodenale extrinseci.

Tumorile duodenale primare

Tumorile primare duodenale sunt tumori rare, fiind totuşi cele mai frecvente localizări tumorale la nivelul intestinului. Intestinul subțire, cu toate că reprezintă aproximativ 75% din lungimea tractului digestiv şi conține 90% din suprafața mucoasei acestuia, este foarte rar afectat de neoplazii (2% din totalitatea cancerelor gastrointestinale), dintre acestea 50% aparținând duodenului. Tumorile benigne sunt nesemnificativ mai frecvente la acest nivel, acestea afectând în ordine duodenul, jejunul şi ileonul [3, 64].

În tentativa de a explica raritatea acestui tip de patologie la nivelul duodenului au fost propuse câteva mecanisme posibile:

- tranzitul intestinal rapid şi cantitatea mare de lichid (prin diluție) limitează durata contactului agenților iritanți cu mucoasa duodenală;

– pH-ul alcalin şi colonizarea bacteriană nesemnificativă ar avea un rol protector.

Tumorile duodenale sunt benigne în proporţie de 90%.

În funcţie de topografie, 50% din tumorile situate pe D2 şi D3 şi majoritatea tumorilor de pe D4, sunt maligne.

Din punct de vedere clinic, tumorile benigne ale duodenului sunt sărace în semne şi simptome: cel mai frecvent apare durerea epigastrică asociată obstrucţiei. Alte semne pot fi reprezentate de greţuri, vărsături, diaree sau constipaţie, melenă, anemie, anorexie, formaţiune tumorală palpabilă, icter, reflux duodeno-gastric pentru tumorile subpapilare.

Tumorile maligne ale duodenului prezintă de asemenea o simptomatologie nespecifică, având ca şi consecinţă întârzierea diagnosticului. Majoritatea simptomelor neoplasmelor duodenale sunt similare cu cele ale tumorilor benigne (fenomene de ocluzie intestinală înaltă, greţuri, vărsături, HDS, icter), la care se adaugă şi elemente ale sindromului de impregnare neoplazică: paloare, inapetenţă, anorexie, scădere ponderală, maldigestie, malabsorbţie.

Adenoamele duodenale

Sunt tumori rar întâlnite, care afectează preponderent persoanele vârstnice (60–70 de ani). Datele din literatură sugerează o corelaţie între dimensiunile tumorii şi probabilitatea transformării maligne (carcinom) [64]. Diametrul tumorilor benigne variază între 0,8 şi 7 cm, cu o medie de 3 cm, iar diametrul carcinoamelor este cuprins între 4 şi 13 cm, cu o medie de 5 cm [79].

Astfel, se poate considera că adenomul duodenal cu dimensiuni ce depăşesc 4 cm diametru prezintă un potenţial crescut de malignizare [64, 79]. Studiile de imunohistochimie decelează diferenţierea neuroendocrină în cazul adenoamelor sau carcinoamelor duodenale (expresia synaptophizinei, chromograninei A).

Alte studii încearcă izolarea antigenului carcinoembrionar (ACE) sau a unor antigene înrudite cu ACE la nivelul vililor celulelor transformate carcinomatos (mucoasa duodenală normală nu exprimă astfel de antigene).

În prezenţa carcinoamelor mucinoase devin pozitive reacţiile cu anticorpii monoclonali b-12 [79].

Simptomatologia clinică este nespecifică şi nu permite orientarea asupra caracterului benign sau malign al tumorii.

Adenomul cu glande de tip piloric, localizare rară duodenală, are originea la nivelul unor focare de mucoasă gastrică heterotopică sau metaplazică, cu potenţial evolutiv malign [34].

Carcinoamele duodenale

Carcinoamele duodenale recunosc o incidenţă de aproximativ 0,3 % din totalul tumorilor tractului gastro-intestinal [79].

Etiopatogenetic este incriminată concentraţia crescută la nivel duodenal a carcinogenilor excretaţi în bilă, sub rezerva existenţei unui factor de protecţie şi a duratei scurte de contact.

Tumorile duodenale carcinoide

Tumorile duodenale carcinoide (terminologie recomandată de OMS) constituie 1–5 % din tumorile carcinoide ale tractului intestinal [66]. Originea se regăseşte în celulele sistemului neuroendocrin difuz, celule cu o largă răspândire şi varietate la nivelul mucoasei duodenale. Constelaţia polipetidelor produse (gastrină, insulină, VIP, calcitonină, somatostatină) de celulele tumorale se reflectă în sindroame clinice specifice. De exemplu, tumorile cu celule G secretante sunt responsabile de apariţia gastrinoamelor, asociate cu sindromul Zollinger-Ellison.

Anumite tumori carcinoide secretă polipeptide depistabile doar prin tehnici de imunohistochimie, dar fără răsunet clinic. Neoplasmele endocrine pot fi multiple, asocierea cu sindroamele MEN I (maladie autosomal dominantă cu afectare plurifocală sincronă sau metacronă a paratiroidelor, pancreasului sau duodenului şi glandei pituitare) fiind relativ frecvent întâlnită.

Asocierea tumorilor carcinoide cu neurofibromatoza Recklinghausen este descrisă în literatură, tumorile fiind localizate la nivelul porţiunii a doua a duodenului, mai ales în regiunea ampulară. Evoluţia tumorilor carcinoide este lentă, chiar în prezenţa metastazelor.

Tumorile carcinoide pot fi diagnosticate accidental (intraoperator, necroptic, imagistic) sau datorită simptomatologiei clinice reprezentate de : icter (în localizările periampulare), ocluzie intestinală înaltă (nu foarte frecventă, datorită

dimensiunilor mici ale tumorilor), hemoragie digestivă superioară sau efectelor produşilor de secreţie neuroendocrină. Unele manifestări clinice nu se suprapun mecanismelor anterior prezentate: dureri abdominale cronice, hiperlipidemie (posibil rezultat funcţional încă nedemonstrat al polipeptidelor hormonale).

Paragangliomul noncromafin duodenal

Tumoră rar întâlnită, apare preponderent în decada 3–4 de viaţă. Aspectul tumorii este polipoid, cu localizare strict submucoasă şi comportament benign. Tumora e relevată incidental sau datorită hemoragiei şi nu prezintă activitate funcţională, consecutiv eliberării de catecolamine [42].

Tratamentul chirurgical al tumorilor duodenale benigne este [3, 21, 64]:

- Tumorectomie endoscopică
- Tumorectomie prin laparoscopie transgastrică
- Tumorectomie prin duodenotomie
- Rezecţie duodenală segmentară sau totală cu sau fără reimplantare de papilă şi derivaţie digestivă
- Duodenopancreatectomie cefalică.

Tratamentul tumorilor duodenale maligne poate fi radical sau paliativ [3, 21, 64]:

Duodenopancreatectomie cefalică

- Derivaţii bilio-digestive
- Derivaţii gastro-jejunale
- Derivaţii mixte bilio-digestive şi gastro-jejunale
- Rezecţie duodenală segmentară sau totală cu sau fără reimplantare de papilă şi derivaţie digestivă.

Stenozele duodenale maligne extrinseci

Sunt datorate compresiunii extrinseci a lumenului duodenal prin efectul de masă al unui proces tumoral malign de vecinătate. Sunt întâlnite în stadii avansate ale carcinoamelor gastrice, pancreatice, hepatice, ale veziculei biliare, ampulei lui Vater, pseudomixoame peritoneale, metastaze carcinomatoase sau tumori retro-peritoneale (mai ales D3, D4).

Stenoza duodenală este de obicei precedată de stenoze biliare. Astfel, până la 20% din pacienţii cu obstrucţii maligne biliare secundare evoluţiei neoplasmelor pancreatice sau periampulare dezvoltă obstrucţie duodenală, consecutiv creşterii în dimensiuni a tumorii.

Rareori intenţia de radicalitate (deuodenopancreatectomia cefalică) îşi găseşte locul în cadrul soluţiilor terapeutice. Majoritatea comportă doar soluţii paliative:

- stentarea:
  - biliară
  - duodenală: stent metalic (16–18 mm), „*self-expanding*" (Wall Stent), introdus endoscopic sau via gastrostomie percutană, cu sau fără ghidaj fluoroscopic [7, 32, 53, 67]. În cazul obliterării stentului duodenal se poate introduce un nou stent coaxial.
  - mixtă (biliară + duodenală). Stenozele duodenale pot apărea uneori precoce după plasarea unui stent biliar. Explicaţia rezidă fie în evoluţia rapidă a bolii sau în comiterea unor erori de tehnică: montarea stentului mult în afara papilei, înspre duoden (cu exacerbarea unei obstrucţii duodenale parţiale preexistente) sau stentul însuşi poate constitui promotorul obstrucţiei (prin fragmentarea sau deplasarea tumorii periampulare în lumenul duodenal) [54]. Aceste aspecte justifică uneori atitudinea de „expectativă anticipativă", cu montarea profilactică a stentului duodenal asociată celui biliar, cu condiţia aprecierii contenţiei zonale a protezei [53, 67].
- derivaţiile chirurgicale simple sau mixte (biliare şi luminale digestive), în variantă clasică, miniinvazivă sau laparoscopică. Gastrojejunostomia laparoscopică este o metodă eficientă în paliaţia stenozei duodenale, cu morbiditate scăzută comparativ cu laparotomia standard.

Odată cu dezvoltarea tehnicilor de stentare, asistăm şi la expresia unei morbidităţi asociate: migrare, malpoziţionare, perforaţii duodenale şi fistule biliare, hematemeză, pierderea de lichid ascitic la nivelul orificiului cutanat pentru gastrostomie, recurenţa simptomatologiei, obstrucţia datorată creşterii tumorale etc. [39, 54].

Stenozele duodenale vasculare

Pensa aorto-mezenterică (sindromul Wilkie)

Sinonime: pensa aorto-mezenterică, sindrom Wilkie, ocluzie cronică intermitentă a duodenului, pseudoobstrucție duodenală cronică, ileus duodenal cronic, ileus gastromezenteric, „*cast syndrome*" (*„cast syndrome incognito"*), sindrom de arteră mezenterică superioară, compresie duodenală vasculară.

Afecțiunea este definită ca obstrucția duodenală extrinsecă a D3, prin compresie între artera mezenterică superioară şi planul aortoretroperitoneal, datorită închiderii unghiului aorto-mezenteric.

Pensa aorto-mezenterică a fost descrisă pentru prima oară ca şi entitate clinică de către Von Rokitansky în 1861 [75]. Prima serie extinsă de cazuri prezentată în literatură îi aparține lui Wilkie, care publică date referitoare la un lot de 75 de pacienți, în 1921 [76].

Terapia chirurgicală adresată sindromului de pensă aorto-mezenterică a fost preconizată de Bloodgood în 1906 (duodenojejunostomie), iar prima intervenție efectuată şi comunicată îi aparține lui Stanley, în 1908.

Afecțiunea apare în literatură sub o serie de denumiri, dintre care cele mai des întâlnite sunt:

Etiopatogenie

Sindrom complex plurietiologic, pensa aorto-mezenterică recunoaşte o serie de cauze generale sau locoregionale (uneori iatrogene).

Profilul general al pacientului este un adult tânăr, longilin, astenic, apatic, amnezic, eventual imobilizat la pat.

Cauze generale

- Afecțiuni cerebrale care duc la imobilizări prelungite [50, 72]
- Anorexie psihogenă
- Caşexie neoplazică
- Bezoar (trichobezoar)
- Sclerodermia
- Predispoziția genetică [48]
- Sarcina

Cauze loco-regionale:

- pensa adevărată
  – visceroptoza (fig. 45.20)

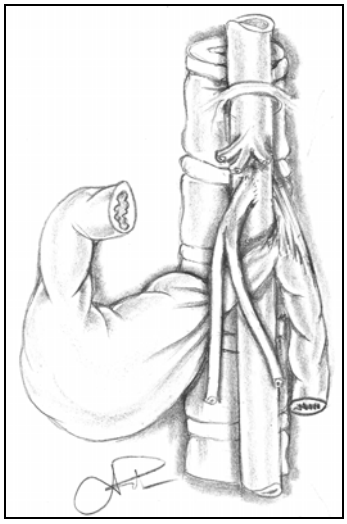


Figura 45.20. Visceropoptoza.

– hiperlordoza / scolioza (fig. 45.21)

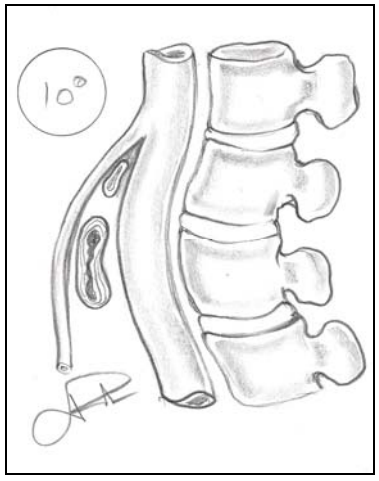


Figura 45.21. Hiperlordoza/scolioza.

– anevrism de aortă (fig. 45.22)

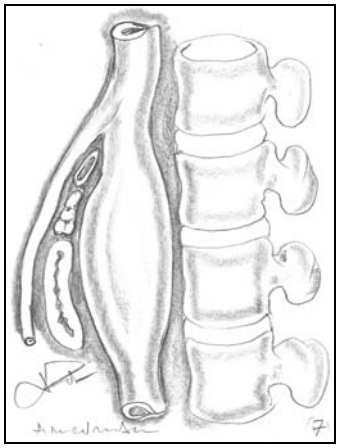


Figura 45.22. Anevrism de aortă.

– hematom local posttraumatic (fig. 45.23)

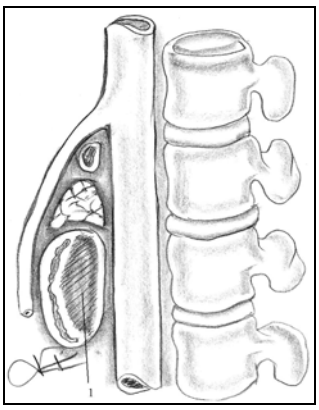


Figura 45.23. Hematom local posttraumatic:
1– hematom duodenal intramural

– ateromatoza

- pseudopensa:
  – ligament Treitz scurt (fig. 45.24)

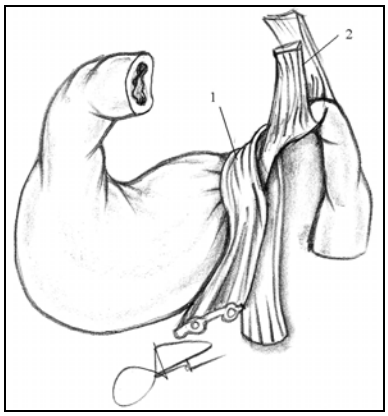


Figura 45.24. Ligament Treitz scurt:
1 – mezenter; 2 – ligament Treitz.

  – origine joasă a arterei mezenterice superioare (fig. 45.25)

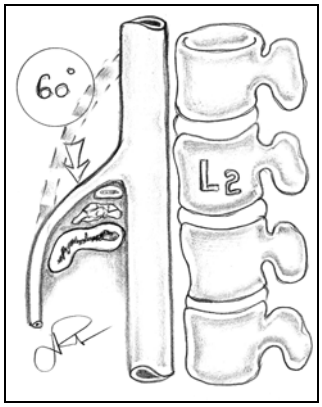


Figura 45.25. Origine joasă a arterei mezenterice superioare.

- iatrogenoze:
  – chirurgia – anevrismului de aortă [35]
  – retroperitoneală locală
  – coloanei vertebrale lombo-sacrate
  – colectomii totale
  – chirurgia bariatrică (*shunt*-uri) [5, 18].

Morfopatologie

Intersecția D3 cu arcada unghiului arterial aorto-mezenteric, în condițiile fixării relativ înalte a flexurii duodenojejunale prin ligament Treitz scurt duce uneori la apariția compresiunii duodenale.

Aparenta „pensă” cuprinsă între aortă pe de o parte şi artera mezenterică superioară (eventual şi artera colică medie) pe de altă parte, devine clinic manifestă atunci când unghiul vascular scade de la 50° la sub 20° în condițiile unui D3 situat în imediata apropiere a emergenței arterei mezenterice (fig. 45.26).

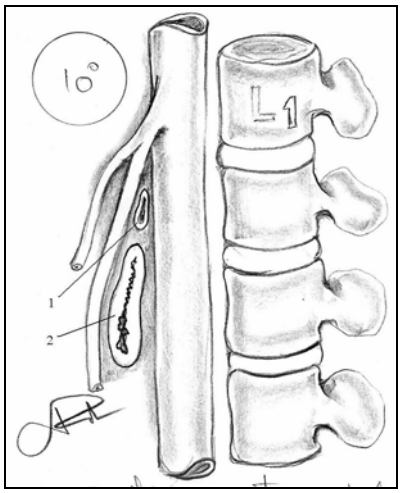


Figura 45.26. Compresiunea duodenală datorită absenței procesului uncinat: 1 – vena renală stângă; 2 – duoden.

Pasajul duodenal prin „pensa” vasculară cu unghi deschis anterior (45°–60°), este facilitat de câteva condiții anatomice:

1. țesut lax retroperitoneal prezent normotrofic;
2. procesul uncinat pancreatic situat cranial de duoden se comportă ca o „pană” ce desființează brațul pensei (absența procesului uncinat evident strânge pensa şi comprimă duodenul) (fig. 45.26);

Apariția sindromului este favorizată de anumite variații anatomice sau procese patologice locale:

1. ancorarea înaltă a ligamentului lui Treitz sau lungimea mică a acestuia favorizează ascensionarea şi strangularea D3, cu efect „de laț" inferior în furca aorto-mezenterică (eventual jos plasată);
2. deformările coloanei vertebrale (hiperlordoza sau scolioza accentuată) împing anterior aorta şi accentuează pensarea;
3. anevrismul aortic subrenal, hematomul retroperitoneal, sau hematomul intramural duodenal comprimă D3, dată fiind relativa rigiditate a partenerilor vasculari de pensare.

Efectul obstructiv al pensării vasculare a D3 este dilatația D2-D3 (megaduoden secundar), acompaniat uneori de diverticuli duodenali, unici sau multipli (fig. 45.27).

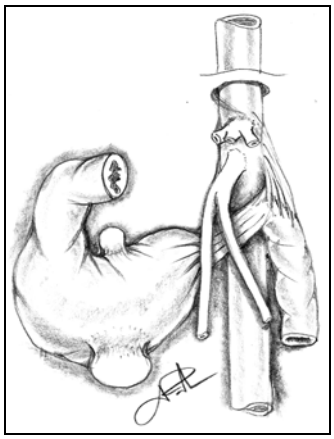


Figura 45.27. Megaduoden secundar asociat cu diverticuli duodenali.

Frecvent pensa aorto-mezenterică determină compresiunea şi dilatarea venei renale stângi (fig. 45.28).

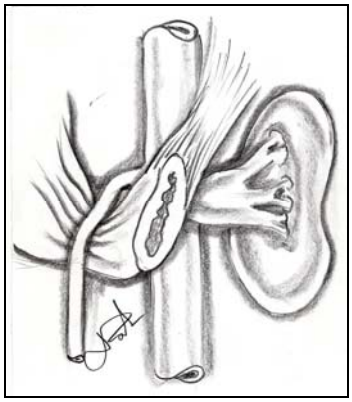


Figura 45.28. Compresiunea şi dilatarea venei renale stângi: 1– duoden; 2 – artera mezenterică superioară; 3 – vena renală stângă dilatată.

Diagnostic clinic

Majoritatea pacienților aparțin grupei de vârstă 10–40 ani, iar aproximativ 60% dintre aceştia sunt de sex feminin [47].

Sindromul de pensă aorto-mezenterică se poate manifesta sub două forme:

A. Forma cronică (aproximativ 90% din cazuri). Se manifestă prin:

- discomfort epigastric postprandial
- epigastralgii
- vărsături bilioase postprandiale
- anorexie, saţietate precoce
- eructații fetide, grețuri, scădere ponderală

Tipic, simptomatologia este agravată în decubit dorsal şi dispare în decubit lateral stâng, cu genunchii la piept („cocoş de puşcă"), în ortostatism sau procubit.

B. Forma acută

- ocluzie intestinală înaltă
- dilatație gastrică acută

Examenul clinic evidențiază un pacient subponderal, sau chiar caşectic, cu distensie epigastrică, clapotaj, timpanism la percuție în epigastru şi hipocondrul drept.

Diagnostic paraclinic

- *Tranzitul baritat* sau *duodenoscopia cu substanțe de contrast iodate* reprezintă investigațiile de elecție. Acestea evidențiază dilatație gastrică şi la nivelul D1, D2, D3 ; stop linear sau oblic al substanței de contrast la nivelul D3; evacuare gastrică tardivă; opacifierea jejunului după decubit lateral stâng;
- *Ecografia Doppler* poate evidenția la adult dilatația venei renale stângi;
- *Arteriografia mezenterică superioară* (la adult) demonstrează scăderea unghiului aorto-mezenteric superior la valori de 6º–15º, față de un normal de 45º–60º [5] ;
- *Fibroscopia digestivă superioară* – elimină obstrucția prin obstacol intrinsec. Evidențiază dilatația duodenului în amonte de obstacol şi pulsații arteriale transmise prin peretele anterior duodenal;
- *Radiografia abdominală pe gol* – stomac şi duoden proximal dilatate, cu nivele hidroaerice.

Diagnostic diferențial

Se face cu:

– afecțiuni cu simptomatologie asemănătoare:
  - duodenită, boală Crohn, afecțiuni biliare, pancreatită

– alte obstacole duodenale incomplete:
  - *congenitale:* diafragm duodenal, malrotație D3, volvulus pe mezenter comun, bride Ladd etc.
  - *inflamatorii:* ulcer peptic stenozant, pancreatită cefalică, pseudochiste pancreatice etc.
  - *tumorale:* tumori duodenale, tumori pancreatice, adenopatii retroperitoneale etc.
  - *vasculare:* venă portă preduodenală.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe criterii:

– *clinice:* sindrom dispeptic nesistematizat de etaj abdominal superior, subocluzie digestivă înaltă.

– *paraclinice:*
  1. dilatație duodenală
  2. compresie extrinsecă la nivelul D3 prin artera mezenterică superioară
  3. unghi aorto-mezenteric mai mic de 20º [5, 78].

Hines [27] enunță 5 *criterii radiologice* de diagnostic:

1. dilatație a D1 şi D2, cu sau fără dilatație gastrică;
2. compresie bruscă a pliurilor mucoasei, oblică sau verticală;
3. curgere antiperistaltică a substanței de contrast, proximal față de obstrucție;
4. întârziere de 4–6 ore a tranzitului prin regiunea gastro-duodenală ;
5. amendarea obstrucției prin pozițiile care scad tracțiunea mezenterului.

Tratament

Tratament medical

Vizează în primul rând reechilibrarea hidroelectrolitică şi instituirea alimentației parenterale, după instalarea unei sonde nazo-gastrice de aspirație, sau sonde jejunale de alimentație.

În situațiile în care se decelează unul din factorii favorizanți enunțați mai sus, suprimarea imediată a acestora: de exemplu, eliminarea unei imobilizări gipsate sau evitarea decubitusului dorsal prelungit.

Tratamentul postural implică modificare a poziției vicioase, alimentația în poziție de ortostatism, decubit lateral stâng în episoadele dureroase acute.

Antisecretoriile (anti-H2 sau inhibitorii de pompă de protoni) şi prokineticele (Metoclopramid, Cisaprid) pot ameliora sindromul de evacuare gastrică tardivă, în formele cronice.

Tratament chirurgical

Indicații:

- eşec al tratamentului medical.
- incertitudine de diagnostic, mai ales în patologia pediatrică şi în situațiile în care nu se poate exclude un obstacol duodenal de altă natură.
- tratament medical imposibil de realizat – patologia rahidiană, infirmitate motrică cerebrală.

Obiectivul intervenției îl reprezintă restabilirea continuității tranzitului intestinal, iar tendința modernă este de folosire a tehnicilor miniinvazive (laparoscopice).

1. Duodenojejunostomie (fig. 45.29)

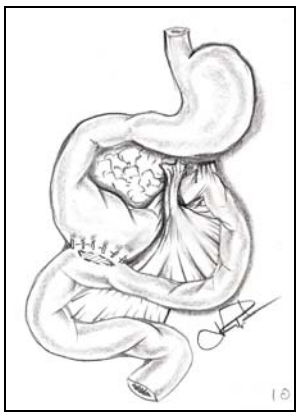


Figura 45.29. Duodenojejunostomie.

- clasică – L-L pe ansa continuă sau pe ansă „în Y" à la Roux (fig. 45.30)

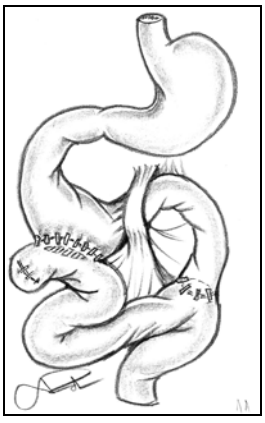


Figura 45.30. Duodenojejunostomie clasică.

- laparoscopică – reprezintă intervenția de ales în contextul actual, cu perioade de spitalizare minime si recuperare rapidă, în condițiile unui traumatism chirurgical minim [22, 60].

2. **Operația Strong** – mobilizarea colonului drept, secționarea ligamentului Treitz (fig. 45.31) şi a ataşamentelor retroperitoneale ale D3, coborârea D4 [18, 68].

Figura 45.31. Operația Strong.

3. **Transpoziția duodenală anterioară** – secționarea duodenului şi anastomoză T-T prearterială (fig. 45.32).

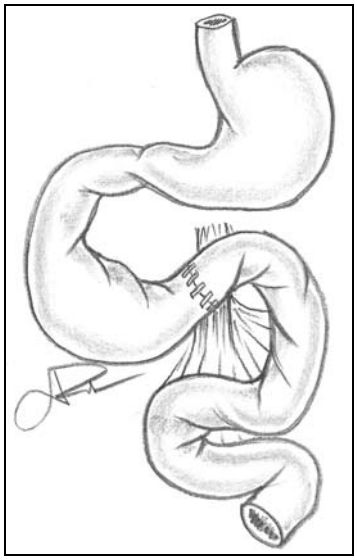


Figura 45.32. Transpoziția duodenală anterioară.

4. **Gastrojejunostomie** – cu plasarea anastomozei sub mezocolonul transvers, cu sau fără vagotomie asociată (fig. 45.33).

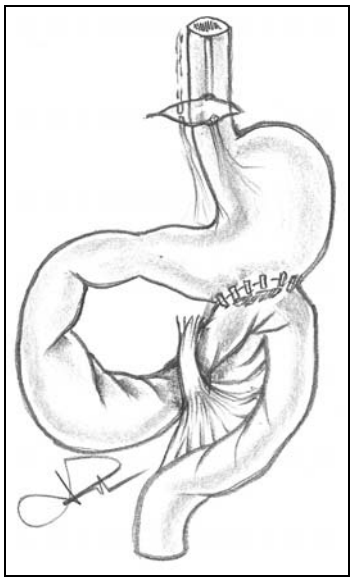


Figura 45.33. Gastrojejunostomie.

5. Uneori singulară sau asociată *by-pass*-ului poate fi utilizată **secționarea ligamentului Treitz** cu coborârea D3–D4 din furca aorto-mezenterică.

Stenozele duodenale funcționale

Tulburările de dinamică de tipul diskineziei hipo- sau hipertone duodenale, pot conduce la obstrucții funcționale, cu megaduoden secundar. De menționat că această dismotilitate duodenală se poate supraadăuga unui obstacol mecanic sau nu şi poate apărea postgastrectomie sau bulbogastrectomie.

Stenoza duodenală reversibilă, în contextul dismotilității locale, apare şi la pacienții cu anorexie severă. Se manifestă prin vărsături recurente, cu apariția deshidratării, alcalozei hipocloremice.

Aspectul radiologic este sugestiv: obstrucție la joncțiunea D2 cu D3 în decubit dorsal, pasaj nemodificat în decubit ventral. Tratamentul este medical, cu reglatoare ale motilității [Cisaprid) [63].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Hortolomei N., Țurai I., Chirurgie, vol.IV, Ed. Medicală, Bucureşti, 1958, pag. 72-77, pag. 186-188.

2. Proca E., Tratat de Patologie Chirurgicală, vol.VI, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986, pag. 227-247.
3. Varna A., Chirurgie Infantilă şi Ortopedie, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1973, pag. 65-68, pag. 163.
4. Vereanu D., Chirurgie Infantilă şi Ortopedie-Urgenţe, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973, pag. 245-248.
5. Sabetay C., Patologie Chirurgicală Pediatrică, Ed. Aius, Craiova, 2004, pag. 269-280.
6. Holder E., Messmer E., Wenz W., Congenital membranous stenoses of the duodenum and their importance in adults. Langenbeck's Arch Surg 1970; 326:287-305.
7. Fufezan V., Ţepeneu P., Chirurgie Pediatrică, Ed. Amarcord, Timişoara, 1996, pag.76-80.
8. Meyer C., Rohr S., Firtion O, Traute de techniques chirurgicales – Appareil digestif: 40-410, 1996.
9. Finnie IA, Ghosh P, Garvey C, Poston GJ, Rhodes JM. Intraluminal duodenal diverticulum causing recurrent pancreatitis: treatment by endoscopic incision. Gut 1994; 35:557-9.
10. Pichon N., Le Sidaner A, Bouvier S, Cessot F, Sautereau D et Pillegand B. Anomalies congénitales du pancréas. Encycl. Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hépatologie, 7-102-A-15, 2001.
11. Lecco TM. Zur Morphologie des Pankreas annulare. Sitzungsb Akad Wissensch 1910; 11: 391-406.
12. Nobukawa B, Otaka M, Suda K, Fujii H, Matsumoto Y, MiyanoT. An annular pancreas derived from paired ventral pancreata supporting Baldwin's hypothesis. Pancreas 2000; 20: 408-410.
13. Chevallier P, Souci J, Buckley MJ, Oddo F, Hastier P, Diaine B. Annular pancreas: MR imaging including MR cholangiopancreatography. Pancreas 1999; 18: 216-218.
14. Chomel, Histoire de l'Acad. Royale, Paris 1710.
15. Morgagni, De sedibus et causis morborum etc. Trad. ital. Firenze 1839.
16. Mahajan SK, Kashyap R, Chandel UK, Mokta J, Minhas SS. Duodenal diverticulum: Review of literature. Indian J Surg. 2004; 66:140-145.
17. Pimparkar BD. Diverticulosis of the small intestine In: Bockus Henry L, (Ed). Gastroenterology. 3rd (Ed). Philadelphia: WB Saunders Co 1976:437-458.
18. Cheshire NJ, Glezer G. Diverticula, volvulus, superior mesenteric artery syndrome and foreign bodies. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, (Ed). Maingoats Abdominal operation 10th (Ed). London: Prentice Hall International Ince (UK) Limited 916-921.
19. Lobo DN, Balfour TW, Iftikhar SY, Rowlands BJ. Periampullary diverticula and pancraeticobiliary disease. Br J Surg 1999; 86:588-597.
20. Harford WV. Diverticula of the hypopharynx and esophagus, the stomach and small bowel. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, (Ed). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. 6th (Ed). Philadelphia: WB Saunders Co 1998;1:313-6.
21. Yin WY, Chen HT, Huang SM, Lin HH, Chang TM. Clinical analysis and literature review of massive duodenal diverticular bleeding. World J Surg 2001; 25:848-855.
22. Balkissoon J, Balkissoon B, Leffall LD Jr, Posey DA Jr. Massive upper gastrointestinal bleeding in a patient with a duodenal diverticulum: A case report and review of literature. J Natl Med Assoc 1992; 84:365-367.
23. Afridi SA, Fichenbaum CJ, Taubin H. Review of duodenal diverticula. Am J Gastroenterology 1991; 86:935-938.
24. Knoefel WT, Ratttner DW. Duodenal diverticula and duodenal tumours In: Morris PJ, Malt RA, (Ed). Oxford Text Book of Surgery. New York: Oxford University Press 1994;1:943-946.
25. Donald JW. Major complications of small bowel diverticula. Ann Surg 1979;190:183-188.
26. DeCastro L, Hermo J A, Pineda J R, Carreira M, Dominguez F, Clofent J, Acute bleeding and anemia associated with intraluminal duodenal diverticulum: case report and review, Gastrointestinal endoscopy, 2003; 57,7: 976-979.
27. Bradham GB, Martin JB, Massive bleeding from a polyp in a duodenal diverticulum. Ann Surg 1962; 156:181.
28. Catell RB, Mudge TJ. The surgical significance of duodenal diverticula. NEJM. 1952; 246:317-324.
29. H-H Wu, H-P Wang, C-S Yang, *et al*., Endoscopic hemoclip therapy of a bleeding duodenal diverticulum, Gastrointestinal endoscopy, Volume 51, No. 4, Part 1, 2000.
30. Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, Selleri S, Marra C, Salone MC, Cavallari A. Duodenal involvement of Crohn's disease: three different clinicopathologic patterns. Dis Colon Rectum 1997; 40:179-183.
31. Popescu I, S. Ciurea, D. Sabău. Duodenopancreatectomia cefalică. Enciclopedia de chirurgie Vol. 1. Nr. 1. Ed. Celsius, 2005.
32. Popescu I, S. Ciurea, D. Sabău, Anca Dumitra. Duodeno-pancreatectomia cefalică cu conservarea duodenului. Enciclopedia de chirurgie, Vol. 2. Ed. Celsius, 2006.
33. Popescu I, S. Ciurea, D. Sabau, C. Stroescu, Anca Dumitra. Duodenopancreatectomia abordul posterior. Enciclopedia de chirurgie Vol. 3. Ed. Celsius, 2006.
34. Makrauer F.L., Antonioli D.A., Banks P.A., Duodenal stenoses in chronic pancreatitis. Clinicopathological correlations. Dig Dis Sci 1982; 27: 525-532.
35. Syajewska H., Albrecht P., Ziolkowski J., Kubika W., Intramural duodenal hematoma: an unusual complication of duodenal biopsy sampling. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 16: 331-333.
36. Hayashi T., Nagasue N., Chang Y.C., Kohno H., Nakamura T.: Duodenal stenosis caused by ruptured aneurysms of the pancreaticoduodenal artery, a case report. Jpn J Surg; 1989; 19: 63-66.
37. Sugai K., Kajivara E., Mochizuki Y., Noma E., Nakashima J., Uchimura K., Sadoshima S., Intramural duodenal hematoma after endoscopic therapy for a bleeding duodenal ulcer in a patient with liver cirrosis. Internal Medicine 2005; 44: 954-957.
38. Sadry F., Hauser H.: Fatal pancreatitis secondary to iatrogenic intaramural duodenal hematoma: a case report and review of the literature. Gastrointest Radiol 1990; 15: 296-298.
39. Shawn M Te ry, MD, FACS, eMedicine, Benign Neoplasm of the Small Intestine.

40. Allen C Chen, MD, MS, eMedicine, Malignant Neoplasms of the Small Intestine.
41. Zenklusen H.R., Landmann J., Feess A., Diirig M., Kasper M., Oberholzer M. Primary duodenal carcinoma arising in a non-vaterian tubulo-villous adenoma. Virchows Arch A Pathol Anat 1989; 414:529-533
42. Stamm B, Hedinger C.E., Saremaslani P. Duodenal and ampullary carcinoid tumors. Virchows Arch 1986; 408:475-489.
43. Matilla A., Rivera F., Sanz J.F.,Galera H. Nonchromaffin Paraganglioma of the Duodenum. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1979; 383: 217-223.
44. Georges E Al Khoury Management of Duodenal Tumors.
45. Keymling M, Wagner HJ, Vakil N, Knyrim K, Relief of malignant duodenal obstruction by percutaneous insertion of a metal stent. Gastrointest Endosc 1993*;* 39:439–441.
46. Strecker E.P., Boos I., Husfeldt KJ: Malignant duodenal stenosis: Palliation with peroral implantation of a self-expanding nitinol stent. Radiology 1995; 196:349–335.
47. Binkert CA, Jost R, Steiner A, Zollikofer CL, Benign and malignant stenoses of the stomach and duodenum: Treatment with self-expanding metallic endoprostheses. Radiology 1996; 199:335–338.
48. Pinto Isabel T. Malignant gastric and duodenal stenosis: palliation by peroral implantation of a self-expanding metallic stent. Cardiovasc Intervent Radiol 1997; 20: 431–434.
49. Pinto Isabel T., Dýaz L.P., Ruiz de Adana J.C., Herrero J.L. Gastric and duodenal stents: follow-up and complications. Cardiovasc Intervent Radiol 2001; 24:147–153.
50. Lopera J.E., Alvarez O.A., Perdigao J., Zuniga W.C., Acute duodenal obstruction after percutaneous placement of metallic biliary stents: peroral treatment with enteral stents. Cardiovasc Intervent Radiol 2003; 26: 471-474.
51. Von Rokitansky C. – Lehrbuch der Patologischen Anatomie – Vienna, Braunmueller und Siedel, 1861.
52. Wilkie D. P. – Chronic duodenal ileus. Br. Med. J. 1921, 2, 793-795.
53. Vaisman H., Stringer D.A., Penchorz P., Functional duodenal obstruction (superior mesenteric artery or cast syndrome) in cerebral plaisy. J. Parenter. Enteral. Nutr.1989, 13, 326-8 Lamont P.M., Clarke P.J., Collin J., Duodenal obstruction after abdominal aortic aneurysm repair. Eur. J.Vasc. Surg. 1992, 6, 107-110.
54. Pedota M.J., O'Dell M.W., Thrum M., Hollifield D., Superior mesenteric artery syndrome in traumatic brain injury: two cases. Arch. Phys.Med. Rehabil. 1995, 76, 871-875.
55. Ortiz C., Cleveland R.H., Blickmann J.G. *et al.* – Familial superior mesenteric artery syndrome. Pediatr. Radiol., 1990, 20, 588-589.
56. Lamont P.M., Clarke P.J., Collin J., Doudenal obstruction after abdominal aortic aneurysm repair. Eur. J.Vasc. Surg. 1992, 6, 107-110.
57. Baker M.T., Lara M.D., Kothani S.N., Superior mesenteric artery syndrome after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Abstracts of Plenary session, Surgery for obesity and related diseases 2005, 1, 222-283.
58. Essadel A., Benamr S., Taghy A., LahlouM.K., Mouhammadine E., Chad B., Belmahid A. – Une complication rare de l'anastomose ileoanale avec reservoir:le syndrome de le pince aorto-mesenterique. Ann. Chir. 2001, 126, 565-567.
59. Nyhus M.L., Baker J.R., Fischer J.E., Mastery of Surgery-third edition, Lippincot-Raven Publishers, New York.
60. Yline P., Kinnunean J., Hockerstedt K., Superior mesenteric artery syndrome – a follow-up of 16 operated patients. J. Clin. Gastroenetr. 1989, 11, 386-391.
61. Richardson S.W., Surowiec W.J., Laparoscopic repair of superior mesenteric artery syndrome, The American Journal of Surgery. 2001, 181, 377-378.
62. Gersin K.S., Heniford B.T., Laparoscopic duodeno-jejunostomy for treatment of superior mesenteric artery syndrome, J. Soc. Laparoscopic Surg. 1998, 2, 281-284.
63. Strong E.K., Mechanisms of arteriomesenteric duodenal obstruction and direct surgical attack upon etiology, Ann. Surg. 1958, 148, 725-730.
64. Schmidt-Troschke S., Glöbl H., Koch G., Aguigah G., Rossa M., Bürk G., Aksu F., Funktionelle duodenal-stenose bei Anorexia nervosa. Monatsschrift Kinder-heilkunde 1998; 146: 481-483.

C. STENOZELE ODDIENE BENIGNE

DAN SABĂU, ANCA DUMITRA, ALEXANDRU SABĂU, CIPRIAN TĂNĂSESCU

CLASIFICARE CLINICĂ

Clasificarea Arianoff [3]:

1. Obstacole funcționale – la cazurile cu labilitate neurovegetativă, frecvent ca o consecință a prezenței unui spine iritativ de vecinătate (ulcer duodenal, pancreatită cronică, litiază biliară veziculară etc.).
2. Stenoze organice – leziuni ireversibile ce pot fi consecința tulburărilor funcționale sau a proceselor inflamatorii şi degenerative (au indicație chirurgicală).
3. Obstacole organo-funcționale – forme intermediare (între primele două) cu evoluție potențială spre retrocedare (după îndepărtarea spinelui iritativ), sau spre stenoză ireversibilă.

După Fodisch, stenozele papilare benigne pot fi [3]:

a. Stenoze congenitale – foarte rare, se asociază cu alte malformații ale căilor biliare, malformații pancreatice sau duodenale (această categorie include şi hamartoamele).
b. Papilita acută – rară, propagată de la duoden, coledoc sau pancreas. În timp, se constituie leziunile de scleroză ce duc la stenoză oddiană.
c. Papilostenozele prin leziuni hiperplazice – cele mai frecvente. Dintre acestea cea mai importantă este adenomioza în care muscularis propria este infiltrată de proliferarea glandulară. Poate avea două variate:
   – Adenomioza omologă – cu glande proprii ale căilor biliare, încadrată în categoria papilitelor reversibile.
   – Adenomioza heterologă – cu glande asemănătoare celor duodenale, este forma ireversibilă, neifluențată de starea căilor biliare.

În funcție de caracterul reversibil sau nu al stenozei, adenomiozele se pot clasifica astfel (Mattig) [3]:

a. stenoze primare ireversibile
b. stenoze secundare ireversibile
c. stenoze secundare reversibile

O altă clasificare, preferată de clinicieni, împarte stenozele astfel [3]:

1. *Stenozele oddiene asociate*. Reprezintă forma cel mai frecvent întâlnită (descrise de Mallet-Guy, 1945 şi Trommald, 1950). Pot fi reversibile sau ireversibile şi însoțesc în special litiaza biliară. Apar şi în unele colecistoze, în pancreatita cronică cefalică, icterele prelungite după hepatita virală, tumorile benigne şi în diverticulii de fereastră duodenală etc. De asemenea, mai pot însoți: ulcerele duodenale penetrante, chistul hidatic rupt în căile biliare, ascaridioza, fascioloza etc. În prezența acestor factori iritativi, regiunea oddiană reacționează prin edem, secreție de mucus în exces, spasm şi hipertonie. Persistența acestor perturbări duce la instalarea fibrozei.
2. *Stenozele oddiene primitive* cuprind papilostenozele ce nu însoțesc alte afecțiuni biliare (leziuni congenitale, îmbătrânirea tisulară, leziuni inflamatorii de vecinătate). Reprezintă forma cea mai rară de stenoză biliară.
3. *Stenozele oddiene reziduale* – categorie nediagnosticată cu ocazie primei intervenții.

FORME CLINICE

DISCHINEZIILE ODDIENE

Dischineziile oddiene sunt tulburări funcționale uneori reversibile spontan ce presupun dessinergii veziculo-oddiene caracterizate prin hipertonie sau hipotonie sfincteriană.

Sindromul dureros de tip biliar asociat cu creşterea tranzitorie a enzimelor hepatice şi/sau pancreatice, mai degrabă nelinişte enzimatică, pot fi singurele manifestări ale disfuncției oddiene. De cele mai multe ori este dificil de diferențiat

anomaliile funcţionale de modificările organice subtile, astfel încât, termenul de disfuncţie oddiană este utilizat pentru a defini atât stenozele funcţionale cât şi dischineziile oddiene.

Prevalenţa durerii de tip biliar variază de la 1–1,5%, la cazuri postcolecistectomie neselecţionate, până la 14% la pacienţii colecistectomizaţi, selectaţi din categoria celor cu simptome biliare prezente [8].

Într-un studiu efectuat de Sherman *et al*. 51% din cei 115 pacienţi colecistectomizaţi incluşi, au prezentat presiuni bazale anormal de ridicate, ale sfincterului Oddi [8]. Aceste disfuncţii presupun anomalii ale unuia dintre sfincter, a două sau a tuturor celor trei sfincter ampulare (vezi Anatomia chirurgicală a duodenului).

Modalităţi de diagnostic

Diagnosticul dischineziilor oddiene este mai ales unul de excludere a celor mai frecvente leziuni stenozante ampulare, de regulă organice şi rareori un diagnostic pozitiv argumentat obiectiv. Efortul diagnostic presupune câteva investigaţii farmacologice imagistice sau combinate [8].

Metode noninvazive

A. **Testul Nardi –** test funcţional farmacologic (testul de provocare cu morfină-prostigmină). Morfina este un puternic stimulator al tonusului oddian, iar Prostigmina (Neostigmina), injectată subcutanat este un puternic secretomotor colinergic. Pozitivitatea testului constă în reproducerea durerii biliare tipice, în asociere cu creşterea transaminazelor, fosfatazei alcaline, amilazelor şi lipazei. Are, însă, sensibilitate şi specificitate, reduse, fiind înlocuit, în prezent, cu alte teste mai sensibile.

B. **Ecografia abdominală.** Este utilă în detectarea litiazei restante, dilatărilor căilor biliare intra şi extrahepatice, tumorilor, dar are limite în diagnosticul spasmului sfincterian datorită profunzimii structurilor, noninvazivităţii metodei şi ecranărilor gazoase, frecvent prezente.

Metode invazive

Datorită riscurilor pe care le presupun, metodele invazive trebuie rezervate pacienţilor cu simptomatologie pregnantă şi persistentă. De regulă, nu se recomandă decât în situaţiile în care se poate realiza sfincterotomia endoscopică, imediat după diagnosticul unei anomalii sfincteriene.

A. **Colangiografia**, în multiple variante disponibile, la ora actuală (percutană, intraoperatorie, endoscopică retrogradă, tomografică helicoidală, IRM etc.), este utilă în excluderea afecţiunilor organice de tipul litiazei, tumorilor, fibrozei.

B. **Manometria oddiană** este o modalitate invazivă de diagnostic ce poate fi realizată atât percutan sau endoscopic, cât şi intraoperator şi oferă date de acurateţe asupra variaţiilor presionale oddiene. Necesită cateterizare selectivă a CBP şi/sau ductului pancreatic. Din nefericire, rata pancreatitelor postmanometrie nu este de neglijat (11%), de aceea sunt necesare măsuri de precauţie, suplimentare (utilizarea de sonde de calibru redus, limitarea examinării la maximum 2 min etc.), dar mai ales, evitarea utilizării de rutină a acestui tip de explorare.

TIPURI DE DISCHINEZIE ODDIANĂ

Hipertonia sfincterului Oddi

Hipertonia oddiană se caracterizează prin spasm persistent al sfincterului. Presiunea în coledoc, creşte de la 12 cm apă, la 15–20 cm apă mai ales in condiţiile unui dissinergism veziculo-oddian [2].

Etiopatogenie

Apare în cadrul nevrozelor vegetative cu manifestări generale şi locale. La femei pot fi prezente şi tulburări neuroendocrine. Spasmul oddian poate apărea şi reflex, în unele afecţiuni de vecinătate, sau la distanţă (boli ale ficatului, stomacului, duodenului, colonului, anexelor, apendicelui etc.). De fapt, cel mai frecvent se produce un dissinergism între contracţia veziculară şi relaxarea oddiană.

Simptomatologie

Tabloul clinic este dominat de sindromul dureros de tip biliar, cu dureri de intensitate medie sau foarte intense, uneori. Secundar spasmului, apare icterul, moderat şi pasager. Diagnosticul diferenţial implică toate cauzele de icter (prehepatic, hepatic, posthepatic). Apariţia febrei poate avea semnificaţia asocierii cu angiocolita.

Hipertonia oddiană poate fi şi o descoperire manometrică întâmplătoare.

Diagnosticul diferenţial al spasmului oddian trebuie făcut cu afecţiunile inflamatorii ale

coledocului, coledocitele, oddita cronică stenozantă şi afecţiunile neoplazice ale joncţiunii coledoco-duodenale, care trebuie elimitate înaintea stabilirii diagnosticului de tulburare funcţională hipertonă a sfincterului oddian.

Tratament

Tratamentul profilactic se adresează factorilor cauzali (nevroze, inflamaţii locale, afecţiuni de vecinătate). Tratamentul curativ poate fi conservator (regim alimentar, tratament medical) şi/sau chirurgical.

Tratamentul conservator

Alimentaţia are un rol important în evitarea triggerului local. Astfel, sunt de evitat alimentele iritante, colecistochinetice, sau ingestia de cantităţi mari de alimente. Se recomandă mese frecvente (5–6/zi) şi reduse cantitativ [2].

Tratamentul medicamentos tentează cuparea verigilor patogenice. În cazul nevrozelor, insomniilor, sau anxietăţilor, tranchilizantele de tipul Diazepamului pot fi utile. Antispasticele (Atropina, No-spa etc.) au o eficienţă relativă, Xilina 1% fiind mult mai eficientă în liza spasmului papilar, în asociere, uneori, cu nitriţii (Nitroglicerina).

O modalitate modernă de tratament constă în stimularea electrică a regiunii oddiene, cu electrozi implantaţi percutan asistat imagistic (sau endoscopic), fapt ce determină relaxarea sfincterului Oddi şi stimulează suplimentar eliberarea de VIP şi colecistochinină (cu rol de liză a spasmului papilar) [8].

Terapia invazivă

Se adresează cazurilor rezistente la tratament conservator sau a celor asociate unor afecţiuni cronice organice ale joncţiunii coledoco-duodenale. În prezent papilosfincterotomia endoscopică este de elecţie, chirurgia (sfincteroplastie transduodenală, plastia septului pancreatico-coledocian, derivaţii biliodigestive), intervenind doar în cazul eşecurilor endoscopiei.

Hipotonia (insuficienţa) sfincterului Oddi

Este o afecţiune dischinetică ce apare mai ales la vârstnici, uneori primitiv, sau secundar la colecistectomizaţi, la cei nu neoplasme coledociene, sau la cei cu disfuncţii marcate neurovegetative [2]. Hipotonia oddiană este adesea latentă clinic, iar uneori, când simptomatologia apare, aceasta este nespecifică. Bolnavii prezintă dureri în hipocondrul drept, sau o senzaţie de presiune, diaree, pierdere ponderală, subfebrilităţi. Frecvent, beanţa sfincteriană este o surpriză operatorie.

În evoluţie poate duce la infecţii ale căilor biliare (coledocite, colecistite, angiocolite) sau ale pancreasului (pancreatite).

Terapia este conservatoare, constând în administrarea de coleretice şi colecistochinetice. Tratamentul chirurgical se adresează cazurilor rezistente la terapia conservatoare sau celor care au la origine afecţiuni organice, de tipul tumorilor coledociene sau ampulare.

LEZIUNI PAPILARE HAMARTOMATOASE

Hamartoamele papilare simptomatice sunt rare fiind compuse dintr-o mixtură a tuturor elementelor ce compun papila duodenală. De aceea, distincţia între structura normală a papilei şi degenerarea hamartomatoasă a acesteia este dificil de realizat chiar şi pe fragmentele de biopsie endoscopică [1].

Aceste leziuni se prezintă sub forma unor polipi sesili sau viloşi, sau sub forma unor leziuni nodulare mici protruzionând la nivelul papilei şi acoperite uneori de mucoasă ulcerată. Acurateţea diagnostică sporeşte după rezecţia endoscopică a acestor formaţiuni şi examinarea lor microscopică [1].

Datorită histologiei lor variabile (celule globuloase, musculatură netedă, stromă cu elemente inflamatorii şi vase dilatate), hamartoamele sau adenomioamele [5] (denumite astfel în cazurile în care predomină ţesutul muscular neted), sunt frecvent confundate cu entităţi ca: ţesut pancreatic ectopic, fibroadenoame, hiperplazia glandelor Brunner etc. [1, 6].

În cazurile simptomatice este necesar tratamentul invaziv de tipul sfincterotomiei endoscopice sau chirurgicale.

ODDITELE SCLEROASE

În 1912, Floerchin descrie pentru prima dată coledocita scleroasă ca fiind cauză a stenozelor coledociene şi ampulare. Leziuni similare cu localizări mai mult sau mai puţin joase au primit denumiri variate (oddite scleroase, oddite stenozante şi papilite) [1].

Leziunile sunt de regulă asimptomatice, majoritatea cazurilor fiind descoperiri clinice sau necroptice întâmplătoare. Cazurile simptomatice

de Oddite scleroase prezintă endoscopic o imagine asemănătoare unei tumori infiltrative neulcerate. Aceşti pacienţi prezinte simptome biliare şi pancreatice recurente ce necesită, în general, soluţionarea endoscopică sau chirurgicală.

În mod obişnuit, papila pare de aspect normal, dar în unele cazuri prezintă un infundibul proeminent sau un orificiu lărgit inflamator. Soluţionarea endoscopică nu este dintre cele mai facile, în ciuda progreselor endoscopiei intervenţionale şi ecografiei endoscopice, de multe ori fiind necesar apelul la chirurgie.

Se ştie că majoritatea cazurilor de scleroză oddiană sunt secundare litiazei biliare. Într-un studiu realizat de Lesse 6 din 11 pacienţi cu leziuni inflamatorii papilare pseudotumorale prezentau litiază biliară [1]. Acest fapt sugerează că majoritatea odditelor scleroase, dacă nu toate, se datorează pasajelor repetate ale calculilor prin papilă fapt ce determină leziuni inflamatorii şi pseudotumorale.

PRINCIPII TERAPEUTICE INVAZIVE ÎN STENOZELE ODDIENE BENIGNE

Papilotomiile aparţin istoriei moderne a chirurgiei. Langenbuch, în 1884, este primul care intuieşte necesitatea papilotomiei în cazurile de stenoză papilară cicatriceală [3]. Prima sfincterotomie este efectuată de McBurney în 1891, pentru extragerea unui calcul din coledocul terminal.

După aproape 100 de ani de oscilaţii între conceptul intangibilităţii sfincterului oddian şi necesitatea (şi utilitatea) sfincterotomiilor, în 1951 S.A. Jones efectuează prima sfincteroplastie, punctând, astfel, un moment important în chirurgia papilei duodenale.

În prezent, intervenţia de elecţie în cazul stenozelor oddiene benigne este considerată a fi papilosfincterotomia endoscopică, atunci când este accesibilă [3]. Prezentând marele avantaj al miniinvazivităţii nonchirurgicale, această manevră prezintă unele neajunsuri legate de dotarea tehnică, curba de învăţare şi o rată a succesului dependentă de experienţă şi condiţiile locale.

Variantele de care dispune endoscopia în abordarea terapeutică a stenozelor oddiene sunt: sfincterotomia, dilatarea sfincteriană cu balon, stentarea ampulară, a coledocului terminal şi/sau a ductului pancreatic. Stentarea se adresează de regulă pacienţilor cu stenoze benigne care prezintă numeroase tare asociate ce contraindică intervenţii chirurgicale ample şi de durată (ciroză hepatică, insuficienţă cardiacă, hepatică, renală etc.), dar se poate adresa şi cancerului oddian depăşit, modalitatea de inserţie fiind endoscopică, laparoscopică sau mixtă (de preferat), mai rar în chirurgie deschisă (în prezent).

TRATAMENT CHIRURGICAL

Metodele chirurgicale care se adresează stenozelor oddiene benigne pot fi cuprinse în trei mari categorii de proceduri [7]:

a. metode care urmăresc deschiderea largă a joncţiunii coledocoduodenale,
b. rezecţiile ampulare,
c. derivaţiile biliodigestive.

Papilotomiile, papilosfincterotomii, papilosfincteroplastii [7]

Aceste procedee efectuate în chirurgie deschisă sau laparoscopică, transduodenal, realizează deschiderea largă a confluenţei coledocoduodenale secţionând parţial sau total papila, coledocul în segmentul transduodenal, peretele duodenal şi sfincterele coledocului [7].

a. papilotomia – secţionarea (pe o distanţă de 4–5 mm), papilei duodenale mari şi a muşchiului papilar ce proemină în lumenul duodenal;
b. papilosfincterotomia – deschiderea largă a joncţiunii coledocoduodenale ce se obţine prin secţionarea papilei, coledocului, peretelui duodenal, şi a sfincterului până la nivelul musculaturii netede duodenale, pe o lungime de cca 15–18 mm.
c. papilosfincteroplastia – secţionarea completă a sfincterelor coledocului terminal pe o lungime de 25–30 mm, prelungită în musculatura duodenului.

În unele situaţii (papilă mult proeminentă în lumenul duodenal, lungime mare a coledocului intramural), interceptarea integrală a musculaturii sfincteriene poate fi insuficientă. Cel mai bun reper este musculatura duodenului, care, însă, poate fi dificil de recunoscut [7].

În tratamentul stenozelor oddiene primitive sau secundare este indicată papilosfincterotomia şi papilosfincteroplastia. În cazul sclerozelor oddiene cu orificiu larg ce permit, datorită rigidităţii, refluxul duodenocoledocian, dar sunt stenozante prin deficit de drenaj coledocoduodenal, papilosfincterotomia poate fi eficientă, exceptând formele de scleroză integrală a coledocului terminal [7].

Rezecțiile ampulare

Ampulectomiile sunt indicate în tumorile benigne (ampulom benign) şi în formele vegetative ale tumorilor maligne (ampulom malign, carcinom periampular) (vezi „Ampulomul vaterian").

Derivațiile biliodigestive

Se adresează cazurilor la care nu poate fi efectuată nici una din tehnicile prezentate anterior, ca alternativă la papilosfincterotomii, sau în cazul eşecurilor acestora. În funcție de condițiile locale şi opțiunea chirurgului se pot realiza: coledoco-duodeno-anastomoze, coledocojejuno-anastomoze (pe anse în Y sau omega), colecistogastro anastomoze, colecistoduodeno-anastomoze etc.

COMPLICAȚIILE INTERVENȚIILOR PE PAPILĂ

A. Intraoperatorii:
   1. crearea unor căi false (cateterizări intempestive)
   2. hemoragia (interceptarea arteriolelor din plexul peripapilar)

B. Complicații imediate
   1. pancreatita acută postoperatorie (48 ore – 10 zile de la intervenție) – complicație redutabilă consecutivă manipulărilor instrumentale intempestive şi prelungite ale papilei, dilacerării parenchimului pancreatic, tracționării excesive de mezouri şi viscere, ligaturilor cu încărcare de țesut în exces.
   2. hemoragia – relativ rară, se poate datora: tranşelor de sfincterotomie nesuturate, tranşei de duodenotomie, explorărilor instrumentare laborioase, hipoprotrombinemiilor etc.
   3. angiocolita precoce – complicație rară. Se poate datora mai multor factori: infecția biliară preexistentă intervenției, refluxul duodenocoledocian postsfincterotomie etc.
   4. insuficiența hepato-renală (angiocolita icterouremigenă a lui Caroli) – foarte gravă, dar, din fericire, foarte rară în cazul stenozelor oddiene primitive, survine, de regulă pe fondul obstrucției coledociene cu evoluție îndelungată, la care intervenția chirurgicală (efectuată tardiv) nu mai poate cupa fenomenele deja declanşate, ce evoluează pe cont propriu.
   5. fistula duodenală – rară, dar foarte gravă, poate surveni pe un teren areactiv, sau ca urmare a suturii duodenale neglijente. Duodenotomiile longitudinale extinse sunt mai frecvent incriminate în apariția fistulei duodenale, decât cele transversale.

C. Complicații tardive:
   1. Angiocolita de reflux – apare în atoniile CBP postoperatorii, sfincterotomiile insuficient de largi, restenozările papilare etc.
   2. Restenozarea CBP – în cazul sfincterotomiilor insuficient de largi. Se poate soluționa chirurgical sau endoscopic.
   3. Pancreatita cronică cefalică – stază pancreatică sau pusee repetate de pancreatită acută.

BIBLIOGRAFIE

1. Duca S. Sfincterul lui Oddi. Patologie şi terapeutică chirurgicală. Ed. Litera Bucureşti, 1983.
2. Sherman S., Lehman Glen. Sphincter of Oddi Dysfunction: Diagnosis and Treatment JOP. J. Pancreas (Online) 2001; 2:382-400.
3. Bucur G.H. Patologia clinică a veziculei şi căilor biliare. Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
4. Bedossa R. Inflammatory and tumor-like lesions of the ampulla. Progress in pathology of diseases of the extrahepatic biliary tract and the duodenum. 1999; Vol. 32, N53.
5. Fletcher N., Wise P., Sharp K. Common Bile Duct Papillary Adenoma Causing Obstructive Jaundice: Case Report. The American Surgeon; May 2004; Vol. 70: 448-452.
6. Janes SEJ, Zaitoun AM1, Catton JA, Aithal GP2, Beckingham IJ. Brunner's VaterBrunner's gland hyperplasia at the ampulla of Vater. J Postgrad Med March 2006 Vol 52.
7. Juvara I., Setlacec D., Rădulescu D., Gavrilescu S. Tehnici chirurgicale. Vol. II. Chirurgia căilor biliare extrahepatice. Ed. Medicală Bucureşti, 1989.
8. Ewald N., Marzeion A.M., Bretzel R.G., Kloer H.U., Hardt P.D. Endoscopic sphincterotomy in patients with stenosis of ampulla of Vater: Three-year follow-up of exocrine pancreatic function and clinical symptoms. World J Gastroenterol 2007 February 14; 13: 901-905.

D. AMPULOMUL VATERIAN

DAN SABĂU, ALEXANDRU SABĂU, CORINA LUPUȚIU, ANCA DUMITRA

DEFINIȚIE

Tumorile ampulare vateriene sunt tumori autohtone sau satelite, circumscrise unui cerc periampular de circa 2 cm, cu diametrul centrat de caruncula mare şi includ tumorile ampulare, tumorile porțiunii distale a ductului biliar, tumori pancreatice şi duodenale (fig. 45.34).

În absența unui examen histopatologic riguros este foarte dificil de făcut o diferențiere între acestea [1, 2]. Tumorile ampulare apar la intersecția a trei tipuri de țesuturi epiteliale: mucoasa ductelor pancreatic, biliar şi mucoasa duodenală, dar şi țesuturi conjunctive.

Aproximativ 90% dintre tumorile ampulare sau periampulare sunt tumori maligne sau premaligne.

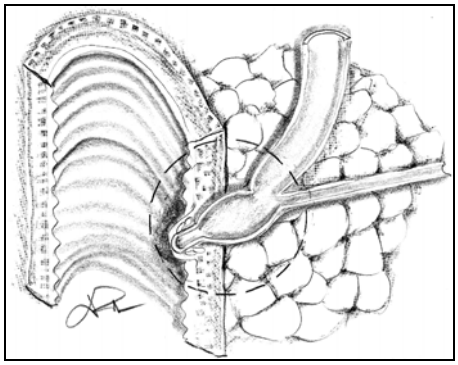


Figura 45.34. Cercul periampular cu diametrul centrat de caruncula mare, zonă de origine a ampulomului vaterian.

INCIDENȚA

Studiul SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Result*), efectuat în SUA, a evidențiat o scădere a incidenței neoplasmului pancreatic de la 12,3 cazuri la 100 000 de locuitori la 10,7 cazuri la 100 000 de locuitori între 1973 şi 1999. În cursul acestei perioade s-a observat şi o scădere a incidenței la sexul masculin, de la 16,1 cazuri la 100 000 de locuitori la 12,1 cazuri la 100 000 de locuitori, iar la sexul feminin de la 9,6 cazuri la 100 000 de locuitori la 9,5 cazuri la 100 000 de locuitori [3].

Alt studiu efectuat în Franța pe un număr de 111 cazuri între anii 1976–1995, prezintă o creştere a incidenței tumorilor ampulare la sexul masculin de la 1,9 cazuri la 100 000 de locuitori între 1976–1980, la 5,9 cazuri la 100 000 de locuitori între 1991–1995, în acelaşi timp incidența la sexul feminin rămânând constantă [4].

EPIDEMIOLOGIE

Tumorile maligne ale ampulei lui Vater sunt rare, reprezentând aproximativ 0,2 % dintre cazurile de neoplasme digestive; neoplasmul de pancreas este o entitate mult mai frecventă, reprezentând 12% din cazurile de neoplasme digestive [3].

RASA

Nu există diferențe notabile în frecvența neoplasmului ampulei vateriene.

VÂRSTA

Tumorile ampulare apar cel mai frecvent în decadele 6–8 de viață, fiind descrise foarte rar cazuri sub 45 de ani [3].

REPARTIȚIA PE SEXE

Incidența pe sexe a tumorilor papilare este aproximativ egală, cu o frecvență nesemnificativă mai scăzută la sexul feminin.

ETIOLOGIE

Etiologia cancerului ampulei lui Vater este încă necunoscută; cu toate acestea au fost identificați o serie de factori de risc cu o mare influență asupra incidenței acestui tip de neoplazie.

Fumatul este prezent la 25–30% din cazuri [3].

Alți factori de risc includ: alcoolul, dieta [3, 5] săracă în vegetale şi bogată în grăsimi şi proteine, cafeaua.

Pancreatita cronică [6], sindromul Gardner, rinichiul polichistic [7] diabetul zaharat, anemia

pernicioasă şi chirurgia gastrică în antecedente sunt de asemenea incriminate printre factorii de risc în cazul tumorilor ampulare.

Alţi factori cu importanţă crescută în etiologia ampulomului vaterian sunt poplipoza adenomatoasă familială, datorită dezvoltării adenoamelor periampulare, secvenţa adenom – carcinom fiind acceptată şi la acest nivel [8, 9]; de asemenea se studiază şi determinismul genetic al acestui tip de neoplazie.

FIZIOPATOLOGIE

Tumorile ampulare au, în funcţie de localizare, prognostic diferit. Localizarea poate fi diferenţiată în funcţie de secreţia mucoasă, diferită la nivelul fiecărui tip de epiteliu. Dawson a divizat secreţia mucoasă în sulfomucină şi sialomucină, tumorile secretante de sialomucină având un pronostic mult mai bun, supravieţuirea la 5 ani fiind în cazul acestora de 100% faţă de 27% în cazul celor secretante de sulfomucină [10].

Tumorile maligne ale ampulei lui Vater metastazează cel mai frecvent la nivelul ficatului şi peritoneului şi mai rar la nivelul pleurei şi plămânilor. Evoluţia locală este de asemenea frecventă, putând fi invadate organele adiacente: capul pancreasului, căile biliare, peretele duodenal.

Litiaza căii biliare principale are o incidenţă crescută în neoplasmul sau în adenomul papilar, dar nu s-a putut evidenţia dacă prezenţa litiazei căii biliare este o cauză a afecţiunilor papilare sau staza biliară generată de tumorile papilare, este o cauză de litiază coledociană [3], totuşi distribuţia aproximativ egală pe sexe conducându-ne spre cea de a doua variantă.

PATOLOGIE

Tumorile ampulei lui Vater se pot clasifica macroscopic în trei tipuri:

- Forma infiltrativă
- Forma vegetantă
- Forma ulcerată.

Ultimele două forme sunt considerate cu potenţial invaziv local mai mare [11].

Frecvent, pacientul dezvoltă semne şi simptome relativ devreme, când tumora este mică în dimensiuni. Cel mai frecvent semn este icterul, care apare la aproximativ 70–80% dintre pacienţi [12].

Cele mai multe neoplasme papilare sunt adenocarcinoame; mai pot fi prezente de asemenea sarcoame, limfoame, tumori carcinoide şi tumori mezenchimale maligne ce includ rabdomiosarcoame embrionare, leiomiosarcoame şi histiocitoame fibroase maligne. De asemenea, din punct de vedere microscopic, adenocarcinoamele pot fi clasificate în: adenocarcinom papilar, adenocarcinom (bine diferenţiat, moderat diferenţiat şi slab diferenţiat), adenocarcinom mucinos, carcinom cu celule inel cu pecete, adenocarcinom cu celule clare, carcinom adenoscuamos, carcinom scuamos, carcinom cu celule mici, carcinom nediferenţiat, carcinom *in situ.*

Adenoamele papilare, ca şi adenocarcinoamele sunt foarte similare din punct de vedere histologic cu omonimele lor de la nivelul colonului.

STADIALIZARE

În prezent, în stadializarea tumorilor maligne papilare se foloseşte clasificarea TNM (tumora, noduli limfatici, metastaze) [13]:

Tumora primară (T)

TX Tumora primară nu poate fi clasificată
T0 Tumora primara nu poate fi evidenţiată
Tis Carcinom *in situ*
T1 Tumora limitată la ampula lui Vater sau sfincterul lui Oddi
T2 Tumora invadantă în peretele duodenal
T3 Tumora invadantă în pancreas
T4 Tumora invadantă în ţesuturile peripancreatice sau în alte organe sau structuri adiacente

Noduli limfatici regionali (N)

NX nodulii limfatici regionali nu pot fi clasificaţi
N0 fără metastaze la nivelul nodulilor limfatici regionali
N1 prezenţa metastazelor la nivelul nodulilor limfatici regionali

Metastaze la distanţă (M)

MX metastazele la distanţă incerte, neclasificabile
M0 fără metastaze la distanţă
M1 metastaze la distanţă prezente

Stadializare

0 Tis N0 M0
IA T1 N0 M0
IB T2 N0 M0
IIA T3 N0 M0
IIB T1 N1 M0
T2 N1 M0
T3 N1 M0
III T4 orice N M0
IV orice T orice N M1

O altă clasificare este cea propusă de Martin în 1978, o clasificare ce include tot patru stadii [10, 14, 15]:

- Stadiul I – Tumoră vegetantă, limitată la epiteliul mucoasei, fără interesarea sfincterului Oddi
- Stadiul II – Tumora localizată în submucoasa duodenală, fără interesarea musculare duodenale, dar posibil cu interesarea sfincterului Oddi
- Stadiul III – Tumora localizată la nivelul tunicii musculare a duodenului
- Stadiul IV – Tumora localizată periduodenal sau la nivelul pancreasului, cu interesarea nodulilor limfatici distali sau proximali.

Clasificarea Yamaguchi şi Enjoji este asemănătoare cu cea propusă de Martin.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomatologia are frecvent un debut relativ brutal şi rapid, o parte din manifestările clinice fiind nespecifice:

- Icterul este prezent în aproximativ 70–80% dintre cazuri [16, 27],), în anumite studii ajungând la 82% [18] sau chiar la 100% fiind un indicator precoce al cancerelor papilare. Icterul poate fi intermitent mai ales în stadiile precoce ale bolii, sau progresiv şi intens (melas). Prognosticul pacienților icterici este mai rezervat decât al celor anicterici [19].
- Pruritul, ce precede icterul
- Fenomene de ocluzie intestinală înaltă
- Durerile abdominale (epigastrice)
- Dureri lombare
- Pierderi progresive în greutate
- Pierderi în greutate rapide ce pot reprezenta un indicator de inoperabilitate [3]
- Greţuri şi vărsături
- Pancreatita acută este prezentă la 18% dintre pacienți [3], alți autori considerând-o un simptom mai rar
- Scăderea apetitului
- Hematemeza, melena şi hematochezia: sunt semne rare care pot apărea în cazul tumorilor care sângerează
- Febra, în cazul apariției colangitei
- Hepatomegalia
- Diaree.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

- Bilirubinemia ce poate ajunge la valori importante, în general crescută pe seama celei directe, ambele fracțiuni fiind crescute
- Hemoglobinemia scăzută, prezența anemiei microcitare fiind un semn de sângerare la nivelul tumorii
- Fosfataza alcalină crescută
- TGO şi TGP crescute
- Teste pentru sângerări oculte (Adler ş.a.)
- Amilazemia crescută în cazul prezenței pancreatitei
- Bilirubinuria crescută
- Urobilinogenul crescut
- Markerii tumorali [10, 12, 15] (detectați prin studii de imunohistochimie încă neconcludente): nu au fost evidențiați markeri tumorali specifici pentru carcinomul ampulei lui Vater. Antigenul carbohidrat (CA) 19-9 este cel mai sensibil marker al tumorilor pancreatice utilizat în prezent, dar nu are valoare în cazul tumorilor ampulare. Antigenul carcinoebriogen (CEA), DU-PAN-2, alpha-fetoproteina (AFP), anticorpii monoclonali Ki-67, proteina p53 şi antigenul oncofetal pancreatic (POA) au fost, de asemenea, studiate nedemonstrându-şi valoarea.

IMAGISTICĂ

- Ecografia este o investigație neinvazivă, fără efecte secundare, ieftină, care se poate utiliza de rutină. Poate detecta tumorile ampulare, metastazele hepatice, dilatația căilor biliare; are o sensibilitate de 80–90%. Se poate efectua ecografie endoscopică sau laparoscopică, acestea făcând posibilă vizualizarea tumorilor mai mici

de 1 cm. Ecografia endoscopică are acurateţea cea mai mare în diagnosticul preoperator al tumorilor ampulare, dar şi a nodulilor limfatici comparativ cu celelalte metode de diagnostic imagistic [20]. De asemenea, ecografia endoscopică poate determina profunzimea invaziei tumorale, fiind foarte utilă în stadializarea preoperatorie a tumorilor.

- Radiografia abdominală cu substanţă de contrast (tranzit baritat) poate decela stenoza duodenală, iar colangiografia intraoperatorie poate decela obstacolul la nivelul papilei, eventual imaginea de 3 inversat.
- Tomografia computerizată (CT): investigaţie cu sensibilitate mai mare de 90% [15], se efectuează în cazul în care ecografia este neconcludentă, oferind mai multe informaţii decât aceasta. Tumorile mai mici de 2 cm pot „scăpa" examinării CT, singurele semne fiind dilatarea căilor biliare sau a ductului pancreatic. De asemenea pot fi vizualizate eventualele metastaze.
- Rezonanţa magnetică (MRI) este una dintre cele mai performante metode de diagnostic în cazul tumorilor ampulare şi periampulare. Colangiopancreatografia prin rezonanţă magnetică reprezintă o investigaţie cu o mare acurateţe în decelarea tumorilor ampulare.
- De asemenea, radiografia toracică poate decela metastazele pulmonare, destul de rar prezente în cazul ampulomului vaterian; nu se efectuează de rutină.

PROCEDURI INVAZIVE DE DIAGNOSTIC

- Endoscopia digestivă superioară: din punct de vedere diagnostic asigură vizualizarea directă, endoluminală şi posibilitatea efectuării biopsiei tumorale, iar din punct de vedere terapeutic posibilitatea efectuării ampulectomiei, sfincterectomiei, montării stenturilor biliare sau pancreatice.
- ERCP asigură accesul diagnostic atât la nivelul căii biliare cât şi a ductului pancreatic [21, 22]. De asemenea, prin ERCP se pot exclude alte cauze de colestază extrahepatică.
- Dezavantajele acestor proceduri sunt invazivitatea, posibilitatea ratării tumorilor de mici dimensiuni (sub 1 cm), posibilitatea de a produce colangita sau pancreatita, posibilitatea producerii perforaţiilor sau a hemoragiilor, necesitând o curbă de învăţare destul de lungă.
- Colangiografia transhepatică percutană, cu indicaţii foarte limitate, în cazurile în care alte investigaţii sunt imposibil de efectuat.
- Examenul histopatologic este foarte util de efectuat preoperator, el putând ghida conduita terapeutică, cu toate că procentul de rezultate fals negative este destul de mare, între 25–60% [23].

TRATAMENT

Tratamentul tumorilor ampulare este în general chirurgical, cel medical fiind utilizat ca tratament adjuvant sau în cazurile în care chirurgia este contraindicată.

Contraindicaţiile tratamentului chirurgical radical sunt metastazele hepatice, ascita, metastaze limfatice la distanţă, infiltraţia tumorală a vaselor sangvine mari.

Tratamentul medical este reprezentat de chimioterapie, radioterapie sau chimioterapie şi radioterapie. De asemenea, a mai fost utilizată şi radioterapia intraoperatorie. Alte variante de tratament medical sunt chimioterapia/radioterapia neoadjuvantă [24]. Chimioterapia postoperatorie are încă un rol controversat în tratamentul tumorilor ampulare.

Ca şi terapii neoadjuvante, cele mai bune rezultate s-au obţinut prin radioterapie (30–45Gy) şi chimioterapie (capecitabine/5-Fluorouracil). Rezultatele pe termen lung nu arată o îmbunătăţire a supravieţuirii ci doar un control local mai bun.

Tratamentul chirurgical poate fi radical sau paliativ [25, 26]:

- Pregătirea preoperatorie constă în reechilibrare hidroelectrolitică şi nutriţională, pregătirea mecanică şi antibiotică a intestinului, corecţia coagulării, profilaxie antibiotică intravenoasă, drenaj nazobiliar sau stent transpapilar pentru pacienţii ce prezintă icter sever, corecţia tulburărilor cardiace, pulmonare şi renale.
- Abordul iniţial poate fi efectuat prin laparoscopie, pentru completarea datelor preoperatorii şi pentru a decide cea mai bună soluţie terapeutică.

- Rezecabilitatea tumorii este decisă prin mobilizarea porţiunii cefalice a pancreasului (manevra Kocher), vizualizarea confluenţei venei mezenterice superioare cu vena splenică. Invadarea porţiunii retropancreatice a venei porte nu este o contraindicaţie absolută a rezecţiei radicale [26, 27].
- Examinarea histopatologică extemporanee poate fi o examinare utilă, deşi există un procent de rezultate fals negative, decizia intervenţiei radicale nu trebuie sa fie influenţată de acestea.
- Duodenopancreatectomia cefalică este procedura standard în cazul tumorilor ampulare rezecabile [28, 29] (fig. 45.35). Supravieţuirea la 5 ani după acest procedeu este între 20 şi 61 % iar mortalitatea operatorie între 3 şi 13 %. [10].

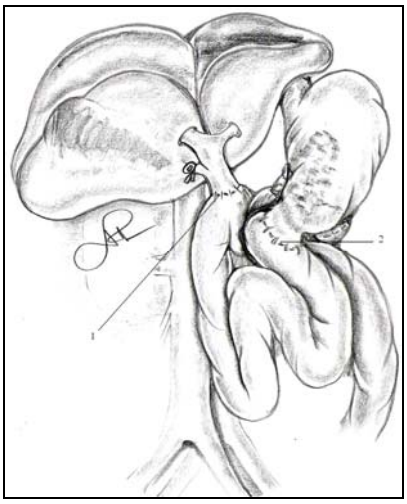


Figura 45.35. Aspect final după duodenopancreatectomie cefalică: 1– anastomoză coledocojejunală; 2 – anstomoză gastrojejunală.

- Duodenopancreatectomia cefalică cu conservarea pilorului este o procedură cu o rată a complicaţiilor postoperatorii mai mică şi cu rate de supravieţuire similare.
- Excizia transduodenală a tumorilor, operaţie descrisă pentru prima dată de Halsted în 1889 este rezervată pacienţilor în vârstă, cu patologie asociată sau celor cu tumori polipoide mai mici de 2 cm (fig. 45.36) [30]. Anumiţi autori recomandă ampulectomia ca şi intervenţie de rutină în cazul tumorilor mai mici de 2 cm, stadializate ca maximum T1N0M0 (IA), cu grad înalt de diferenţiere [31].
- Chirurgia paliativă [11] este utilizată în cazul obstrucţiilor biliare sau duodenale când se pot practica derivatii bilio-digestive: colecistogastro anastomoza (fig. 45.37), colecistoduodeno anastomoza (fig. 45.38), colecistojejuno anastomoza pe ansă în Y sau în omega (fig. 45.39a, b),

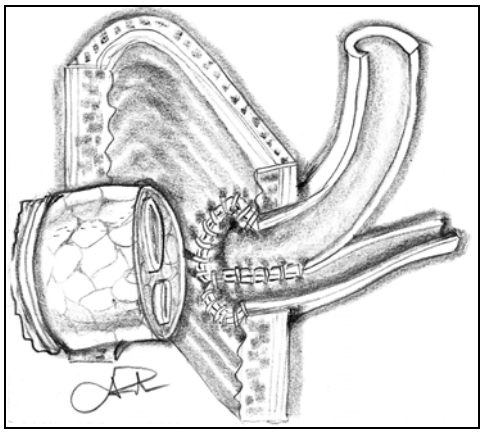


Figura 45.36. Ampulectomia cu reimplantarea ductelor – biliar şi pancreatic – în duoden.

coledocoduodeno anastomoza (fig. 45.40) şi derivaţii digestive asociate, în cazul obstrucţiilor duodenale complete, de tipul colecistogastro şi gastrojejuno anastomozei (fig. 45.41) care se poate practica şi profilactic [32], în varianta chirurgiei „clasice" sau a celei miniinvazive. O altă soluţie este forajul transtumoral cu introducerea unui stent metalic ce poate fi aplicat şi endoscopic, laparoscopic, miniinvaziv sau „clasic" (fig. 45.42) [21]. De asemenea, o altă soluţie paliativă este reprezentată de splanchnicectomie ca terapie chirurgicală a durerii. Chirurgia laparoscopică sau minilaparotomia ar trebui să devină standardul intervenţiilor paliative în cazul tumorilor ampulare.

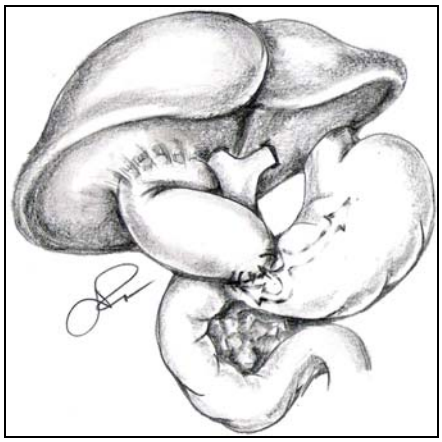


Figura 45.37. Colecistogastro-anastomoza.

Figura 45.38. Colecistoduodeno-anastomoza.

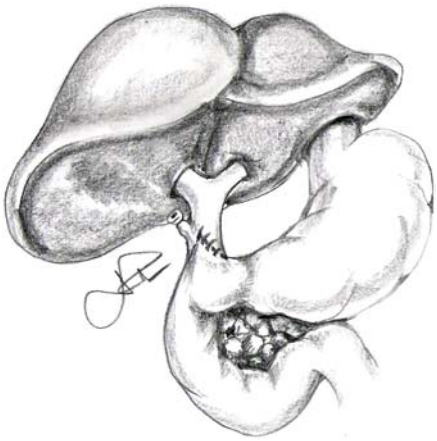


Figura 45.40. Coledocoduodeno anastomoza.

Figura 45.39. a Colecistojejuno-anastomoza pe ansă în „Y” à la Roux.

Figura 45.41. Colecistojejuno-anastomoză pe ansă în „Y” à la Roux, cu gastrojejuno-anastomoză.

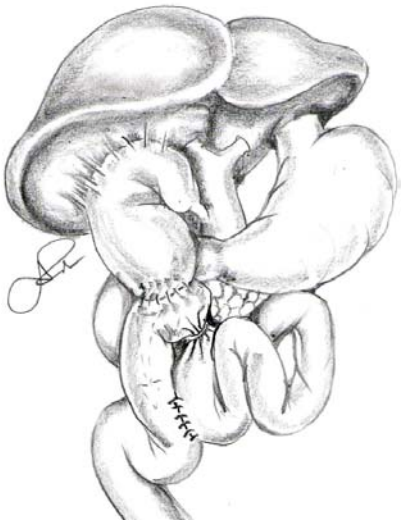


Figura 45.39. b Colecistojejuno-anastomoza pe ansă în omega cu strictură Rosanov.

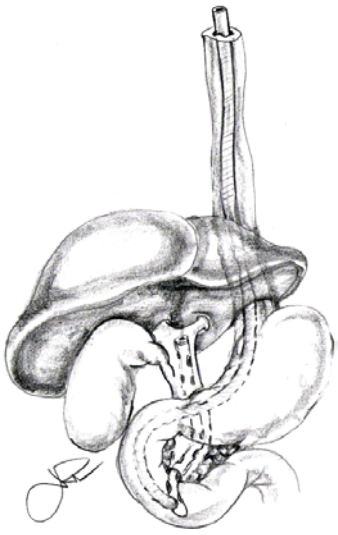


Figura 45.42. Forajul transtumoral endoscopic sau laparoscopic.

BIBLIOGRAFIE

1. Conlon KC: Carcinoma of the ampulla of vater: a distinct disease entity? Ann Surg Oncol 2003 Dec; 10(10): 1136-1137.
2. Defrain C, Chang CY, Srikureja W: Cytologic features and diagnostic pitfalls of primary ampullary tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Cancer 2005 Oct 25; 105(5): 289-297.
3. Sandeep Mukherjee, Nuri Ozden: Papillary Tumors, www.emedicine.com.
4. Benhamiche AM, Jouve JL, Manfredi S, Prost P, Isambert N, Faivre J., Cancer of the ampulla of Vater: results of a 20-year population-based study., Eur J Gastroenterol Hepatol 2000 Jan;12(1):75-79.
5. Michaud DS, Skinner HG, Wu K: Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. J Natl Cancer Inst 2005 Apr 6; 97(7): 518-524.
6. Malka D, Hammel P, Maire F, *et al*., Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. Gut 2002 Dec; 51(6): 849-852.
7. Francesco M. Serafini and Larry C. Carey B, Adenoma of the Ampulla of Vater: A Genetic Condition? HPB Surgery, 1999, Vol. 11, pp. 191-193.
8. Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlstrom J, Martinsson T, Nordling M, Hultcrantz R., Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations, Gastroenterology 2001 Nov; 121(5):1127-1135.
9. Kaiser A, Jurowich C, Schonekas H, Gebhardt C, Wunsch PH., The adenoma-carcinoma sequence applies to epithelial tumours of the papilla of Vater. Z Gastroenterol 2002 Nov; 40(11):913-920.
10. Vivek K Mehta, MD, George Fisher, MD, PhD, Ampullary Carcinoma, ,www.emedicine.com.
11. Hilmioğlu Fatih Aladağ, Taşkın Vildan, Karıncaoğlu Melih, Mizraki Bülent, Yıldırım Bülent, An Oddi tumor case treated by endoscopic papillectomy. The Turkish Journal of Gastroenterology 1999, Volume 10, No 1, Page(s) 81-83.
12. Sivak MV, Tumors of the main duodenal papilla. In: Gastroenterology Endoscopy. Vol 2. St. Louis, Mo: WB Saunders Co; 2000.
13. AJCC Cancer Staging Atlas: 2006 Springer Science+ Business Media, Inc. ISBN-10: 0-387-29014-1. ISBN-13: 978-0387-29014-0.
14. Martin ED, Anatomopathologie des tumeurs oddiennes. In: Les tumeurs oddiennes. 1978:35-52.
15. Pankaj Chaturvedi, MBBS, MS, Ronald S Chamberlain, MD, Uma Chaturvedi, MD, Nafisa K Kuwajerwala, MD, Gunateet Goswami, MD, Carcinoma of the Ampulla of Vater,www.emedicine.com.
16. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Clinicopathologic features of ampullary carcinoma without jaundice. J Clin Gastroenterol 2006 Feb; 40(2): 162-166.
17. Yokoyama N, Shirai Y, Wakai T, Jaundice at presentation heralds advanced disease and poor prognosis in patients with ampullary carcinoma. World J Surg 2005 Apr; 29(4): 519-523.
18. D B Walsh, F E Eckhauser, J L Cronenwett, J G Turcotte, and S M Lindenauer, Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. Diagnosis and treatment. Ann Surg. 1982 February; 195(2): 152–157.
19. Tanasijtchouk T, Vaisbein E, Lachter J, Nassar F., Carcinoma of Papilla Vateri presenting as recurrent acute pancreatitis. Acta Gastroenterol Belg. 2004 Jul-Sep;67(3):309-310.
20. Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulios PD, Alexandrakis G, Moschandrea J, Kouroumalis E., Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. MC Surg 2002 Mar 25;2(1):1.
21. Bourke MJ, Elfant AB, Alhalel R, Sphincterotomy-associated biliary strictures: features and endoscopic management. Gastrointest Endosc 2000 Oct; 52(4): 494-499.
22. Khandekar S, Disario JA: Endoscopic therapy for stenosis of the biliary and pancreatic duct orifices. Gastrointest Endosc 2000 Oct; 52(4): 500-505.
23. Gregory G. Ginsberg, Nuzhat A. Ahmad, The clinician's guide to pancreaticobiliary disorders. Editura SLACK Incorporated 2006. ISBN 10: 1-55642-694-1, ISBN 13: 9781556426940.
24. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, *et al*., Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. Cancer 1993 Oct 1; 72(7): 2124-2133.
25. Barton RM, Copeland EM 3rd: Carcinoma of the ampulla of Vater. Surg Gynecol Obstet 1983 Mar; 156(3): 297-301.
26. Beger HG, Thorab FC, Liu Z, *et al*., Pathogenesis and treatment of neoplastic diseases of the papilla of Vater: Kausch-Whipple procedure with lymph node dissection in cancer of the papilla of Vater. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004; 11(4): 232-238.
27. Brown KM, Tompkins AJ, Yong S, *et al*., Pancreatico-duodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. Arch Surg 2005 Jun; 140(6): 529-32; discussion 532-533.
28. Wagle PK, Joshi RM, Mathur SK, Pancreatico-duodenectomy for periampullary carcinoma. Indian J Gastroenterol 2001 Mar-Apr; 20(2): 53-55.
29. Willett CG, Warshaw AL, Convery K, *et al.,* Patterns of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1993 Jan; 176(1): 33-38.
30. Norton ID, Geller A, Petersen BT: Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. Am J Gastroenterol 2001 Jan; 96(1): 101-106.
31. Haralampos Demetriades, [1] Emmanouil Zacharakis,[1] Ioanna Kirou,[1] Manousos-Georgios Pramateftakis,[1] Nikolaos Sapidis,[1] Ioannis Kanellos,[1] and Dimitrios Betsis, Local excision as a treatment for tumors of ampulla of Vater. World J Surg Oncol. 2006; 4: 14.
32. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, *et al.,* The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective rando-mized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. Ann Surg 2003 Dec; 238(6): 894-902; discussion 902-905.

Capitolul 46

PATOLOGIA INTESTINULUI SUBȚIRE

A. ANATOMIA INTESTINULUI SUBȚIRE
B. FIZIOLOGIA INTESTINULUI SUBȚIRE
C. MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE INTESTINULUI SUBȚIRE
D. DIVERTICULOZA INTESTINULUI SUBȚIRE
E. ENTERITE
F. TUBERCULOZA INTESTINALĂ
G. INFARCTUL ENTERO-MEZENTERIC
H. ULCERELE INTESTINULUI SUBȚIRE
I. VOLVULUSUL DE INTESTIN SUBȚIRE
J. PNEUMATOZA INTESTINALĂ
K. TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE
L. SINDROMUL DE INTESTIN SCURT

A. ANATOMIA INTESTINULUI SUBȚIRE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Intestinul subțire (IS) este partea tubului digestiv care se întinde între stomac şi prima porțiune a intestinului gros (cecul), limitele sale fiind pilorul şi valva ileocecală. Intestinul subțire are, la om, o lungime de 5–6 metri şi un calibru de 3-4 cm, la nivelul său având loc digestia intestinală [1]. Aceasta se efectuează cu participarea sucului pancreatic, a bilei şi a sucului intestinal propriu, intensitatea maximă a proceselor de digestie fiind la nivelul jumătății proximale a IS. Digestia intestinală este faza cea mai importantă a digestiei şi singura indispensabilă. Situațiile în care din diferite motive întregul intestin subțire este compromis din punct de vedere funcțional (de exemplu, în infarctul enteromezenteric total) sunt incompatibile cu viața.

Pe criterii topografice şi funcționale, IS este subîmpărțit în:

1. duoden: între pilor şi unghiul duodenojejunal;
2. jejun;
3. ileon – la nivelul valvei ileocecale (Bauhin) se implantează lateral în cec.

Duodenul constituie partea fixă a IS, fiind la adult un organ secundar peritoneal (prin fascia de coalescență Treitz) pe cea mai mare parte din lungimea sa. Jejunul şi ileonul constituie partea mobilă a IS şi sunt legate de peretele posterior al abdomenului prin mezenter. De aceea, jejunul şi ileonul mai sunt descrise sub denumirea de intestin mezenterial. Limita între jejun şi ileon nu este bine definită [1,2].

DUODENUL

Duodenul, porțiunea fixă a IS, se întinde de la pilor la flexura duodenojejunală (unghiul lui Treitz), de unde se continuă cu jejunul.

Aderența duodenului la peretele abdominal posterior este secundară unui proces de coalescență în dezvoltarea ontogenetică, când pancreasul şi cea mai mare porțiune a duodenului se alipesc de peretele abdominal posterior. Astfel, rezultă fascia de coalescență duodeno-pancreatică a lui Treitz, atât duodenul, cât şi pancreasul, fiind organe secundar retroperitoneale.

Lungimea duodenului este de aproximativ 30 cm, egală cu circa douăsprezece lățimi de deget, de unde derivă şi denumirea sa (grecescul *dodecadactylon*). Forma duodenului este cea a unei potcoave, cu deschiderea orientată spre stânga şi uşor superior. În deschiderea potcoavei duodenale pătrunde coada pancreasului ce ajunge până în hilul splinei. Pilorul se proiectează în dreptul vertebrei L1, la dreapta liniei mediane, iar unghiul duodenojejunal la nivelul vertebrei L2, la stânga liniei mediane [1].

Aşezat în regiunea profundă a etajului abdominal superior, duodenul a fost denumit de Th. Ionescu „ansa fixă a intestinului subțire”, iar de Luschka „intestinul pancreatic”. Putem aprecia că duodenul şi pancreasul constituie o unitate morfofuncțională, între cele două organe stabilindu-se numeroase conexiuni reflectate în plan clinic, direct sau indirect, în întreaga patologie duodenopancreatică. Grégoire are meritul că, extinzând studiile lui Luschka asupra regiunii celiace, diferențiază acestei regiuni două planuri topografice: unul anterior, visceral (duoden şi pancreas) şi unul posterior, vasculo-nervos (aorta cu trunchiul celiac, vena cavă inferioară, plexul celiac) [1,3].

Potcoavei duodenale (cadrului duodenal) i se descriu 4 porțiuni:

1. porțiunea superioară (D1 – „duodenul unu”);
2. porțiunea descendentă (D2 – „duodenul doi”);
3. porțiunea orizontală (D3 – „duodenul trei”);
4. porțiunea ascendentă (D4 – „duodenul patru”).

În drumul său, duodenul descrie trei flexuri, unghiuri sau genunchi. Plecat de la pilor (separația dintre duoden şi stomac fiind şanțul duodeno-piloric, prin care urcă v. pilorică), se îndreaptă uşor superior, spre dreapta şi posterior, până la nivelul infundibulului vezicii biliare (D1). Aici îşi schimbă direcția, constituind flexura superioară (genunchiul superior), de la nivelul căreia D2 are un traiect descendent, la dreapta corpurilor vertebrale L2, L3, într-un şanț de pe capul pancreatic. La extremitatea inferioară a rinichiului drept se recurbează din nou, formând flexura duodenală inferioară (genunchiul inferior duodenal). De la nivelul ei, a treia porțiune a duodenului se îndreaptă transversal peste coloana vertebrală (vertebra L4), după care coteşte din nou, urcând pe flancul stâng al vertebrei L2, sub mezocolonul transvers (porțiunea ascendentă – D4). Duodenul se continuă cu jejunul, limita între acestea fiind un unghi ascuțit (flexura duodenojejunală) [3].

Din punct de vedere chirurgical, duodenul recunoaşte două părți: porțiunea mobilă (care succede pilorul, fiind legată de hilul hepatic prin ligamentul hepatoduodenal – ce conține pedicului hepatic), numită datorită formei sale bulb duodenal, şi porțiunea fixă, retroperitoneală, strâns unită cu capul pancreatic.

RAPORTURILE DUODENULUI

1. Porțiunea superioară (*pars superior*) se întinde de la pilor până la flexura duodenală superioară. Are direcție orizontală, fiind situat sub fața viscerală a ficatului unde are raport cu infundibulul vezicii biliare. Porțiunea superioară se mai numeşte şi porțiunea subhepatică a duodenului [1].

Datorită formei radiologice de flacără de lumânare sau bulb de ceapă, prima porțiune a lui D1 se numeşte bulb duodenal. Aceasta reprezintă de altfel singura porțiune intraperitoneală, mobilă a duodenului, legată superior de hilul hepatic prin ligamentul hepatoduodenal, iar inferior de flexura hepatică a colonului prin ligamentul gastrocolic, ce se continuă cu marele epiploon.

Din porțiunea superioară a duodenului rămâne astfel retroperitoneală doar o scurtă porțiune din vecinătatea flexurii duodenale superioare.

Raporturile porțiunii superioare:

- antero-superior: fața viscerală a ficatului, vezica biliară;
- posterior: elementele pediculului hepatic (vena portă, coledocul, a. hepatică); a. gastroduodenală, din care, la marginea inferioară a lui D1, emerge a. gastro-epiploică dreaptă; în planul cel mai profund se află vena cavă inferioară;
- inferior: capul pancreatic.

2. Porțiunea descendentă (*pars descendens* – D2) se întinde între flexura duodenală superioară şi flexura duodenală inferioară şi are un traiect vertical, descendent, pe flancul drept al vertebrelor L3 şi L4. Este încrucişată pe fața anterioară de rădăcina mezocolonului transvers, care împarte D2 într-o porțiune supramezocolică şi o porțiune inframezocolică [1].

Raporturi:

- anterioare:
  - porțiunea supramezocolică: fața viscerală a lobului drept hepatic, fundul vezicii biliare;
  - porțiunea inframezocolică: anse jejunale, colon ascendent;
  - posterioare (prin intermediul fasciei duodenopancreatice): fața anterioară şi marginea medială a rinichiului drept; pedicului renal drept; din acest motiv D2 mai poartă denumirea de porțiune prerenală a duodenului;
- medial: capul pancreatic;
- lateral: colon ascendent; perete abdominal lateral.

3. Porțiunea orizontală (*pars horizontalis* – D3) se întinde de la genunchiul duodenal inferior până la rădăcina mezenterului. Împreună cu partea ascendentă alcătuiesc porțiunea inferioară a duodenului (*pars inferior*). D3 se mai numeşte porțiunea preaortică [1].

Raporturi:

- anterior: anse jejunale; rădăcina mezenterului şi pedicului mezenteric superior – vena situată la dreapta arterei; vasele colice drepte;
- posterior: v. cavă inferioară (la dreapta) şi aorta (la stânga);
- superior: procesul uncinat al capului pancreatic;
- inferior: anse jejunale.

Porțiunea orizontală a duodenului este cuprinsă în pensa vasculară aorticomezenterică (determinată de originea în unghi ascuțit a arterei mezenterice superioare de pe fața anterioară a aortei).

Partea submezocolică a D2 şi D3 sunt acoperite, între rădăcină mezocolonului transvers şi rădăcina mezenterului, de două ori de peritoneul parietal, formând ceea ce se numeşte pars tecta duodeni.

4. Porțiunea ascendentă (*pars ascendens* – D4) se întinde de la rădăcina mezenterului la unghiul lui Treitz.

Raporturi:

- anterior: ansele jejunale; prin intermediul mezocolonului transvers cu bursa omentală şi fața posterioară gastrică;
- posterior: vasele renale şi spermatice stângi;
- medial: aorta; flancul lateral al vertebrelor L2, L3;
- lateral: încrucişarea între a. colică stângă şi v. mezenterică inferioară, formând arcul vascular al lui Treitz.

Flexura duodenojejunală (unghiul lui Treitz), limita distală a duodenului, este fixată de pilierul drept al diafragmului prin m. suspensor al duodenului, descris tot de Treitz (numit uneori şi ligamentul lui Treitz).

PLICI ŞI RECESURI DUODENALE [1]

Peritoneul, prin reflectările sale de la nivelul părții ascendente a duodenului şi flexurii duodenojejunale, formează o serie de plici peritoneale, care delimitează fosetele sau recesurile duodenale (rar, acestea pot constitui sediul unor hernii interne). Plicile şi recesurile sunt inconstante, fiind întâlnite în procente variabile.

Plica duodenală superioară (plica duodenojejunală) este un pliu peritoneal situat la stânga unghiului lui Treitz, conține în marginea sa liberă v. mezenterică inferioară – din acest motiv se mai numeşte plica venoasă. Această plică delimitează anterior recesul duodenal superior, intrarea în reces privind medial şi inferior.

Plica duodenală inferioară (plica duodenomezocolică) ia naştere prin reflectarea peritoneului parietal posterior pe D4, devenind peritoneu visceral. Delimitează *recesul duodenal inferior*, a cărui deschidere priveşte superior şi lateral. Foseta este delimitată anterior de porțiunea ascendentă a duodenului şi de unghiul duodenojejunal, iar posterior de peritoneul parietal.

Plica paraduodenală, situată la stânga flexurii duodenojejunale, formează peretele anterior al recesului paraduodenal, a cărui deschidere priveşte medial. În marginea liberă a plicii paraduodenale este conținută a. colică stângă.

Recesul retroduodenal este o fosetă situată între D4 şi aortă. Deschiderea acestuia priveşte lateral şi inferior.

STRUCTURA DUODENULUI

Peretele duodenal prezintă cele 4 tunici întâlnite la tot tubul digestiv: seroasă, musculară, submucoasă, mucoasă [3, 4].

Seroasa este prezentă pe toată circumferința duodenului la nivelul porțiunii mobile (D1) – peritoneu visceral, porțiunea fixă fiind acoperită de seroasă doar pe fața anterioară – peritoneul parietal posterior. Acest fapt se datorează procesului de coalescență duodenopancreatică. Musculara prezintă fibre circulare (mai bine reprezentate) şi longitudinale. Unii anatomişti descriu o condensare de fibre circulare la nivelul D2, la aproximativ 5 cm de papila duodenală, formând un sfincter cu rol funcțional (amestecul bolului alimentar cu sucul biliopancreatic). Se pare că mai există un sfincter funcțional la nivelul unghiului Treitz. Similar cu celelalte segmente ale tubului digestiv, submucoasa conține un plex vascular şi unul nervos (plexul Meissner). Particularitatea constă în faptul că la nivel duodenal submucoasa conține structuri glandulare (glandele duodenale Brünner). Mucoasa duodenală este de tip intestinal, prezentând o serie de plici circulare (valvule conivente Kerkring), mai ales începând din porțiunea distală a D2 şi continuând cu D3 şi D4. Tot pe suprafața mucoasei se mai găsesc mici proeminențe de 1–2 mm numite vilozități intestinale (mai mici decât cele care se întâlnesc la nivelul jejunului şi ileonului). Plicile şi vilozitățile măresc mult suprafața mucoasei.

Pe suprafața mucoasă, la nivelul peretelui posteromedial al D2, există două proeminențe, numite papile: una superioară, mai puțin proeminentă (papila duodenală mică) şi una situată inferior de precedenta – papila duodenală mare. La nivelul papilei duodenale mici se deschide în duoden canalul pancreatic accesoriu (Santorini). Papila duodenală mare conține ampula hepatopancreatică (ampula lui Vater). În ea se deschid coledocul şi ductul pancreatic principal (Wirsung), ce se varsă printr-o în duoden printr-o scurtă porțiune comună dilatată (ampula). Ultima porțiune a coledocului are traiect prin peretele duodenal (partea inferioară sau parietală), ridicând mucoasa – plica longitudinală a duodenului [1, 3].

Glandele secretorii prezente în peretele duodenal sunt de două tipuri:

- glandele Lieberkühn, glande mucoase ce se întâlnesc pe toată lungimea intestinului subțire;
- glandele Brünner, proprii duodenului, care străbat musculara mucoasei şi ajung în submucoasă, fiind asemănătoare ca structură cu glandele pilorice.

VASCULARIZAȚIA DUODENULUI

Potcoava duodenală şi capul pancreasului formează o adevărată unitate anatomofuncțională, astfel că şi vascularizația lor este comună, situată la limita între teritoriul trunchiului celiac şi cel al arterei mezenterice superioare. Din acest motiv duodenul primeşte sânge din ambele surse, la acest nivel constituindu-se anastomoze vasculare între cele două teritorii (arcadele pancreatico-duodenale).

Vascularizația arterială

Artera supraduodenală anterioară este ramură terminală a arterei gastroduodenale (împreună cu artera gastroepiploică dreaptă), care la rândul ei este ramură a arterei hepatice comune. Artera supraduodenală anterioară are un traiect descendent pe fața anterioară a capului pancreatic, în lungul marginii mediale a D2, iar la nivelul genunchiului duodenal inferior trece sub marginea inferioară a capului pancreatic, anastomozându-se cu o ramură anterioară din a. pancreaticoduodenală inferioară ce provine din a. mezenterică superioară. Astfel, se formează arcada pancreaticoduodenală anterioară, din convexitatea acesteia desprinzându-se circa 7–11 ramuri duodenale ce se distribuie peretelui anterior al D2, D3, D4 şi uneori primei porțiuni a jejunului [5].

Din porțiunea retroduodenală a arterei gastroduodenale se desprinde a. retroduodenală care coboară pe fața posterioară a capului pancreatic. La acest nivel are raporturi cu coledocul, trecând inițial anterior, apoi situându-se lateral de acesta, după care îl încrucişează pe fața posterioară. Artera retroduodenală se anastomozează retropancreatic cu o ramură posterioară din a. pancreaticoduodenală inferioară şi formează arcada pancreaticoduodenală posterioară. De pe marginea convexă a arcadei pornesc 6–10 ramuri duodenale care se distribuie peretelui posterior al D2, D3 şi D4 [5].

Prima porțiune a duodenului (D1) este vascularizată de artere de calibru mai mic ce provin din mai multe surse:

- artera supraduodenală, ram din a. gastroduodenală, ce vascularizează porțiunea juxtapilorică a duodenului;
- ramuri din a. gastrică dreaptă (pilorică) ce se distribuie peretelui superior al D1;
- ramuri din a. gastroepiploică dreaptă pentru fața inferioară a D1.

Porțiunea terminală a duodenului (D4), în afară de vascularizația din cele două arcade pancreaticoduodenale, mai primeşte sânge arterial din: ramuri din a. pancreaticoduodenală inferioară, ramuri directe din a. mezenterică superioară, ramuri din prima a. jejunală.

Vasele drepte ale duodenului sunt mai puține pe unitatea de suprafață parietală comparativ cu restul IS, iar anastomozele între teritoriile lor sunt reduse, astfel că lezarea lor se poate solda cu necroze parietale duodenale.

Vascularizația venoasă

Venele formează şi ele arcade venoase, din care sângele se varsă în final fie în v. portă, fie în v. mezenterică superioară.

Venele anterioare se varsă în v. gastroepiploică dreaptă, care ajunge în v. mezenterică superioară. Din porțiunea superioară sângele este drenat direct

în v. portă, iar venele pancreaticoduodenale inferioare se varsă în v. mezenterică superioară.

Sângele venos al primei porțiuni a duodenului ajunge, prin venele subpilorice, în v. gastroepiploică dreaptă, iar prin venele suprapilorice în v. portă. Există inconstant o anastomoză între venele supra- şi subpilorice ce formează v. prepilorică (v. pilorică Mayo). Aceasta se varsă, de regulă, în v. gastrică dreaptă [1].

Limfaticele duodenului

Există două căi principale de drenaj limfatic:
- calea anterioară: ganglionii de pe fața anterioară a capului pancreatic (prima stație) → gg. hepatici (al doilea releu) → gg. celiaci;
- calea posterioară: ganglionii retropancreatici → gg. mezenterici superiori.

Inervația duodenului

Provine din următoarele plexuri nervoase:
- plexul celiac;
- plexul mezenteric superior;
- plexul hepatic anterior.

La nivel parietal formează cele două plexuri nervoase: mienteric (Auerbach) şi submucos (Meissner).

JEJUNUL ŞI ILEONUL

Jejunul şi ileonul formează porțiunea mezenterială, mobilă, a intestinului subțire, a cărui limite sunt flexura duodenojejunală (unghiul lui Treitz) – superior şi valvula ileocecală (Bauhin) – inferior.

Porțiunea mobilă a IS este un organ în totalitate intraperitoneal, fiind învelit pe întreaga circumferință de peritoneul visceral.

Jejunul şi ileonul sunt legate de peretele abdominal posterior prin mezenter, un adevărat hil vascular al organului. Peritoneul visceral ce constituie seroasa intestinală se reflectă la nivelul mezenterului pe ambele fețe ale acestuia, constituind foițele mezenteriale, care la rândul lor se reflectă pe peretele posterior abdominal ca peritoneu parietal. Prezența mezenterului conferă mobilitate jejunoileonului, care mai este denumit intestin liber. Acesta ocupă porțiunea submezocolică a abdomenului, ajungând până în pelvis.

Între jejun şi ileon, nici din punct de vedere embriologic, nici la adult, nu există o limită precisă. Se consideră, convențional, că cele 3/5 superioare aparțin jejunului şi 2/5 inferioare ileonului. Din punct de vedere anatomic, plicile semilunare se răresc în porțiunea terminală a ileonului, iar foliculii limfatici care sunt solitari la nivel jejunal, confluează la nivel ileal, formând plăci limfatice [1, 3].

Lungimea intestinului mezenterial, la om, este de aproximativ 5 m, variind de la individ la individ. Din punct de vedere practic este importantă lungimea intestinului restant după anumite intervenții chirurgicale de exereză intestinală. Dacă lungimea intestinului păstrat este insuficientă, apare aşa-numitul sindrom al intestinului scurt, cu deficite de absorbție intestinală, o condiție ce afectează calitatea vieții şi care poate determina complicații ce pun în pericol viața pacientului [2].

RAPORTURI

Intestinul mezenterial, datorită lungimii sale, se aşează în cavitatea abdominală formând numeroase cuduri, numite anse intestinale. Poziția acestor anse prezintă o mare variabilitate anatomică de la individ la individ. Se poate afirma însă că, de regulă, ansele superioare (jejunale) sunt preponderent orizontale şi aşezate spre partea stângă a abdomenului, iar ansele ileale, inferioare, au direcție verticală şi ocupă preponderent partea dreaptă a etajului submezocolic şi pelvisul [1, 5].

Raporturile jejunoileale:
- anterior: marele epiploon (omentul mare) şi prin intermediul acestuia peretele abdominal anterior. Acest motiv anatomic, împreună cu fenomenele de chemotactism pozitiv, explică faptul că epiploonul este cel mai frecvent organ herniat în defectele peretelui abdominal anterior.
- posterior: prin intermediul peritoneului parietal posterior vin în raport cu peretele abdominal posterior (coloană vertebrală lombară, m. pătrat al lombelor, m. iliopsoas) şi organele retroperitoneale (duodenul, rinichii, ureterele, pancreasul, vasele mari, colonul descendent pe partea stângă);

- superior: mezocolonul transvers şi colonul transvers ce separă ansele de etajul supramezocolic;
- inferior: fosele iliace, pelvisul (aici ansele intestinale vin în raport cu sigmoidul, rectul, vezica urinară, organele genitale interne la femeie);
- lateral, în dreapta şi în stânga: colonul ascendent şi respectiv descendent (situat postero-lateral).

MEZENTERUL

Leagă jejunoileonul de peretele abdominal posterior, având pe de o parte un rol mecanic (de suspensie a IS) şi pe de altă parte constituie un adevărat hil al intestinului, cuprinzând artere, vene, limfatice şi nervi. Mezenterul are o formă de evantai, cu o margine posterioară – numită rădăcina mezenterului – ce are o lungime de 18–20 cm şi o margine intestinală mult mai lungă (lungimea acesteia este egală cu cea a intestinului – aproximativ 5 m). Cudurile marginii intestinale a mezenterului urmăresc ansele intestinale [1].

Rădăcina mezenterului are un trei porţiuni:

1. o primă porţiune scurtă ce are un traiect oblic, trecând spre dreapta, superior de unghiul duodenojejunal şi la dreapta părţii ascendente a duodenului;
2. o a doua porţiune verticală, ce coboară încrucişând porţiunea orizontală a duodenului; în această porţiune pătrunde pedicului vascular mezenteric superior;
3. a treia porţiune, din nou oblică, cu traiect spre fosa iliacă dreaptă, încrucişând anterior v. cavă inferioară, ureterul drept şi venele spermatice sau ovariene drepte. Această porţiune este situată superior şi la dreapta vaselor iliace comune.

Prin poziţia sa oblică, plecând de pe flancul stâng al vertebrei lombare L2 şi ajungând în fosa iliacă dreaptă, mezenterul împarte etajul abdominal submezocolic în spaţiul mezentericocolic drept (firida colică dreaptă) şi spaţiul mezentericocolic stâng (firida colică stângă). Firida colică stângă comunică inferior cu cavitatea pelvină, ceea ce poate explica difuzia unor procese infecţioase pe această cale [1, 4].

STRUCTURA PARIETALĂ A JEJUNULUI ŞI ILEONULUI

Cele patru straturi obişnuite ale peretelui tubului digestiv se regăsesc şi la nivelul intestinului mezenterial.

Seroasa (peritoneul visceral) este prezentă pe toată circumferinţa jejunului şi ileonului, reflectându-se de pe mezenter. Partea intestinului ce corespunde marginii intestinale a mezenterului a fost numită marginea mezenterială. Opus acesteia este marginea liberă (sau antimezostenică) a intestinului. Între cele două foiţe ale mezenterului rămâne o mică zonă neperitonizată, pe unde vasele şi nervii abordează intestinul.

Stratul muscular constituie aparatul motor activ al intestinului, prin mişcările căruia se asigură amestecarea conţinutului intestinal cu sucurile intestinale, progresiunea chimului şi contactul intim al acestuia cu mucoasa în vederea absorbţiei principiilor active. Tunica musculară conţine un strat exterior, mai subţire, de fibre longitudinale şi un strat intern, mai gros, format din fibre circulare. De fapt ambele straturi conţin fibre spiralate, helicoidale: în stratul extern „pasul” spirei este foarte larg, aparenţa ce rezultă fiind de fibre longitudinale, pe când fibrele circulare înconjoară complet circumferinţa intestinului pe o lungime de aproximativ 1 mm. Îndreptându-ne dinspre jejun spre ileon, constatăm că spre ileonul terminal stratul fibrelor circulare se îngroaşă, în timp ce fibrele longitudinale devin din ce în ce mai rare. În grosimea stratului muscular se găseşte şi plexul mienteric Auerbach.

Submucoasa este constituită din ţesut conjunctiv lax, ce permite alunecarea mucoasei pe musculară. Formează suportul, axul conjunctiv, al plicelor circulare. În grosimea submucoasei se găsesc vase sanguine şi limfatice, plexul nervos submucos (Meissner) şi foliculii limfoizi, solitari la nivel jejunal şi aglutinaţi la nivelul ileonului. Submucoasa constituie un important strat de rezistenţă a peretelui intestinal, lucru de care trebuie ţinut seama la realizarea anastomozelor chirurgicale.

Mucoasa intestinului prezintă un epiteliu unistratificat, adaptat proceselor de secreţie şi absorbţie. Mucoasa prezintă plici circulare, vilozităţi intestinale, glande şi foliculi. Plicile

semilunare Kerkring sunt numeroase şi înalte (până la 1 cm), în cea mai mare parte a intestinului mezenterial. Aşa cum am văzut, îndreptându-ne dinspre proximal spre distal, ele devin mai rare şi mai mici, iar în porțiunea terminală a ileonului pot chiar lipsi. Plicile semilunare măresc cu aproximativ o treime suprafața mucoasei intestinale. Ele sunt formate din mucoasa plicaturată şi un ax conjunctivo-vascular (submucoasa insinuată în axul plicii).

Vilozitățile intestinale sunt mici proeminențe în lumenul intestinal, înalte de circa 0,5–1,5 mm, formate dintr-un ax conjunctivovascular provenit din lamina propria (corionul) mucoasei, fibre musculare netede din muscularis mucosae şi epiteliu. Vilozitățile sunt adaptate funcției de absorbție intestinală: epiteliul este prismatic unistratificat, iar majoritatea celulelor prezintă microvili. Între microvili există o substanță PAS pozitivă ce conține enzime (dizaharidaze, dipeptidaze). Printre celulele cu rol în absorbție există şi celule secretoare de mucus. Sub epiteliu se găseşte o bogată rețea capilară, iar în axul vilozității există chiliferul limfatic central ce preia grăsimile absorbite. Contracțiile fibrelor musculare netede ale vilozităților, care sunt amplificate postprandial, au rolul de a împinge sângele cu substanțele absorbite şi limfa.

Adânciturile mucoasei dintre vilozități se numesc cripte. Acesta este locul în care se deschid glandele intestinale Lieberkühn, nişte prelungiri tubulare ale mucoasei ce pătrund în lamina propria a mucoasei.

VASCULARIZAȚIA JEJUNULUI ŞI ILEONULUI

Vascularizația arterială

Jejunoileonul, împreună cu colonul drept, sunt vascularizate de vasele mezenterice superioare, datorită originii lor embrionare comune, din ansa ombilicală.

A. mezenterică superioară este un ram important al aortei abdominale, emergența ei fiind pe peretele anterior aortic, la aproximativ 1,5–2 cm inferior de trunchiul celiac. De la emergență se plasează inițial retropancreatic, pentru ca, la nivelul marginii inferioare a corpului pancreatic, să treacă anterior de procesul uncinat şi de porțiunea orizontală a duodenului (D3) (segmentul preduodenal al arterei), după care pătrunde în mezenter. Între a. mezenterică superioară şi aortă se formează un unghi ascuțit cu deschiderea spre inferior şi puțin anterior, numită pensa aorticomezenterică în care se găsesc: procesul uncinat pancreatic, duodenul (D3) şi v. renală stângă în traiectul său spre v. cavă inferioară [3].

Porțiunea retropancreatică a a. mezenterice superioare prezintă următoarele raporturi: anterior cu pancreasul, posterior cu v. renală stângă şi aorta, la dreapta cu v. mezenterică superioară, iar la stânga cu v. mezenterică inferioară.

Ultima porțiune a mezentericei superioare poartă denumirea de porțiune intramezenterică, fiind situată între foițele mezenterului. La intrarea în mezenter la dreapta arterei se află vena mezenterică, posterior vena primei anse intestinale, iar anterior din a. mezenterică superioară porneşte artera colică medie. În mezenter artera descrie o curbă cu convexitatea spre stânga şi se termină la o distanță variabilă de valva ileocecală prin ramul ileocecal (ileobicecoapendicular) – ram terminal [4].

Pe traiectul ei a. mezenterică superioară dă ramuri drepte şi ramuri stângi. Ramurile drepte se distribuie regiunii duodenopancreatice (a. pancreaticoduodenală inferioară ce participă, prin ramurile sale, la formarea arcadelor pancreaticoduodenale anterioară şi posterioară) şi colonului drept (a. colică medie, a. colică dreaptă, a. ileoapendiculară). De pe flancul stâng al a. mezenterice superioare (ramurile stângi) pornesc arterele jejunale şi ileale, variabile ca număr (între 8 şi 24) şi poziție. Acestea, prin ramificații, formează în mezenter arcade arteriale de unul sau mai multe ordine. Prima ramură jejunală este destinată porțiunii terminale a duodenului ascendent şi primei anse jejunale, anastomozându-se cu a. pancreaticoduodenală inferioară (care, uneori, poate chiar porni din prima a. jejunală şi nu ca ram independent din a. mezenterică superioară). Urmează 4–8 ramuri jejunale mai lungi, care se ramifică fiecare într-un ram ascendent şi altul descendent. Acestea se anastomozează între ele formând arcada primară. Arterele ileale, de asemenea în număr variabil, au un comportament

similar. S-a constatat că între primele 4–5 artere intestinale (jejunale) există o singură arcadă (arcada primară), între a patra şi a opta sau a noua două arcade, iar între ultimele artere ileale se formează şi arcade de ordinul trei, cu excepția ultimilor 40–60 cm de ileon ce prezintă o singură arcadă. Ultima arcadă din mezenter (cea mai apropiată de intestin) din care pleacă vasele drepte, se numeşte arcada marginală Dwight. Ileonul terminal are o vascularizație mai precară dintr-o singură arcadă arterială formată prin anastomoza dintre ramura terminală dreaptă din ultima a. ileală şi ramura ileală din a. ileocolică. Mai pot participa la vascularizație ramuri recurente ileale din arterele cecale şi a. recurentă ileală din a. ileocolică care formează uneori o a doua arcadă arterială. Acestei zone îi corespunde în mezenter o zonă avasculară, fără arcade, numită aria avasculară Trèves [1].

Din punct de vedere chirurgical trebuie cunoscute particularitățile de vascularizație a primei anse jejunale (la nivelul căreia arcada primară poate lipsi – variantă anatomică) deoarece aceasta este des folosită ca ansă montată în numeroase anastomoze şi plastii digestive. La fel de importantă este vascularizația ileonului terminal în vederea practicării unei hemicolectomii drepte. Ligatura şi secționarea a. ileocolice poate compromite irigația ultimei anse ileale, care pentru siguranță este rezecată şi ea în bloc (ileohemicolectomie dreaptă). Anastomozele intestinale pe ultimii 40–60 cm ai ileonului sunt, pe cât posibil, de evitat.

Din arcada marginală pornesc arterele drepte: lungi şi scurte.

Variabilitatea arcadelor arteriale este foarte mare de la individ la individ, astfel că abordarea intraoperatorie a pediculilor vasculari ai intestinului subțire se face obligatoriu după identificarea acestora prin expunerea mezenterului şi transiluminare.

Microvascularizația intestinului [1]

Aşa cum am văzut, intestinul este vascularizat de arterele drepte care pornesc din arcada marginală. Lungimea arterelor drepte variază în funcție de distanța între arcada marginală Dwight şi intestin, precum şi de locul prin care pătrund în peretele intestinal, fiind împărțite în artere drepte scurte şi lungi. Arterele drepte scurte abordează intestinul la nivelul marginii mezostenice, iar cele lungi înconjoară pe o distanță variabilă circumferința intestinală şi pătrund în perete pe una din fețele intestinului. Arterele drepte sunt de tip terminal, neexistând anastomoze extraparietale între acestea. În schimb, ele se anastomozează prin plexurile parietale.

Arterele drepte scurte străbat tunica musculară şi ajung în submucoasă unde formează un plex arteriolar. Arterele lungi dau ramuri seroase şi formează o rețea în stratul muscular. Între cele două rețele (musculară şi submucoasă) există numeroase anastomoze. Din rețeaua submucoasă pornesc vase ce străbat musculara mucoasei, ajungând în mucoasă, unde formează rețeaua capilară a criptelor. În fiecare vilozitate intestinală pătrunde câte o arteriolă, care formează un plex capilar, ce are rolul de a prelua principiile active absorbite la nivelul mucoasei. La baza vilozității există o anastomoză arteriovenoasă ce este închisă postprandial, permițând sângelui să circule prin plexul capilar şi favorizând astfel procesele de absorbție. În perioadele interprandiale anastomoza se deschide şi astfel este şuntat plexul capilar. Din vârful vilozității se formează o venulă ce preia sângele din toată rețeaua capilară. Venulele străbat musculara mucoasei şi drenează în rețeaua submucoasă. De aici pornesc vene care străbat musculara, părăsind-o împreună cu arterele. În final, ies din peretele intestinal la nivelul marginii mezenteriale, preluând şi venele seroase.

Vascularizația venoasă

Sângele venos din intestinul mezenterial drenează în sistemul venos mezenteric superior, iar de aici ajunge în vena portă.

Vena mezenterică superioară este principalul afluent al venei porte. Atât trunchiul venos al mezentericei superioare, cât şi afluenții săi, prezintă o mare variabilitate de la individ la individ. Vena se formează în mezoul ileonului preterminal dintr-o rădăcină dreaptă şi alta stângă. Rădăcina dreaptă adună câteva vene din ileonul terminal şi se varsă la dreapta în vena ileocolică,

iar la stânga se uneşte cu rădăcina stângă, reprezentată de prima venă ileală mare.

Afluenţii v. mezenterice superioare sunt afluenţi drepţi (venele colice) şi afluenţi stângi (venele jejunale şi ileale).

V. ileocolică este un afluent constant al v. mezenterice superioare, vărsându-se în aceasta, de regulă, superior de marginea inferioară a D3. Superior de vărsarea acesteia începe trunchiul chirurgical al v. mezenterice superioare, ce este abordat când se decide practicarea unui şunt mezentericocav.

V. colică dreaptă aduce sângele de la colonul ascendent şi este inconstantă, fiind prezentă în aproximativ jumătate din cazuri.

Trunchiul venos gastrocolic descris de Henle se formează prin unirea venei gastroepiploice şi o venă a flexurii hepatice a colonului. Se varsă pe flancul drept al trunchiului v. mezenterice superioare, superior de v. ileocolică, constituind limita superioară a trunchiului chirurgical al mezentericei superioare.

Venele colice transverse sunt 1–3 vene colectează sângele din partea dreaptă a colonului transvers.

Tributarele stângi ale v. mezenterice superioare sunt venele jejunale şi ileale. Ele preiau sângele cu substanţele nutritive absorbite din intestinul mezenterial. La nivelul peretelui intestinal se formează venele drepte, care în mezenter formează, similar cu arterele, nişte arcade venoase. De aici pornesc venele jejunale şi ileale. Acestea influenţează în mod considerabil hemodinamica în sistemul port. Rolul unei vene în hemodinamică depinde de calibrul ei şi de unghiul pe care-l formează la vărsare cu trunchiul venos în care se varsă. Un calibru mare şi unghi ascuţit de vărsare reprezintă situaţia în care fluxul sanguin în vena respectivă influenţează în mare măsură caracteristicile hemodinamice în aval. Reţelele venoase parietale, precum şi colectoarele lor, au o mare capacitate fiziologică de distensie şi pot cuprinde un mare volum de sânge în anumite momente (postprandial).

Limfaticele jejunului şi ileonului

Joacă un rol extrem de important în procesele de absorbţie, participând la absorbţia lipidelor. Fiecare vilozitate prezintă un chilifer limfatic central, care ajunge în corion unde formează o reţea mucoasă. Din această reţea pleacă vase limfatice care străbat musculara mucoasei şi o mare parte din grosimea submucoasei, ajungând în submucoasa profundă unde există un alt plex. Cele două reţele (mucoasă şi submucoasă) stabilesc legături şi cu formaţiunile limfoide ale intestinului (foliculi izolaţi şi agregaţi). Vasele ce pleacă din reţeaua submucoasă străbat primul strat al musculării şi formează o reţea intramusculară (între stratul circular şi cel longitudinal), din care pornesc alte vase ce ajung în plexul limfatic subseros. Aşa cum se vede, există o bogată reprezentare a limfaticelor la nivelul peretelui intestinal, practic fiecare strat parietal găzduind o reţea proprie.

Din reţeaua subseroasă limfa ajunge în colectoare ce părăsesc intestinul la nivelul marginii sale mezenteriale, pătrunzând în mezenter. Aici sunt paralele cu vasele drepte, dar mult mai numeroase decât acestea. În traiectul lor străbat succesiv staţiile ganglionare: ganglionii marginali din lungul arcadei marginale, ganglionii intermediari (situaţi aproximativ la jumătatea distanţei dintre rădăcina mezenterului şi marginea sa intestinală) şi grupul ganglionilor centrali, situaţi în rădăcina mezenterului, la originea arterei mezenterice superioare. De la ganglionii mezenterici superiori porneşte trunchiul intestinal ce trece retropancreatic şi se varsă în cisterna chyli Pecquet. Pe traiectul lor mezenteric limfaticele stabilesc şi anastomoze limfovenoase [4].

INERVAŢIA JEJUNULUI ŞI ILEONULUI

Inervaţia vegetativă a intestinului mezenterial (simpatică şi parasimpatică) provine din plexul nervos mezenteric superior. Acesta porneşte din partea inferioară a plexului celiac (de la care primeşte fibre) şi înconjoară artera omonimă. Plexul mezenteric superior mai primeşte fibre nervoase de la ganglionii aorticorenali şi fibre directe din n. splanhnic mic şi trunchiul vagal posterior. Plexul mezenteric superior conţine mai multe categorii de fibre:

- fibre postganglionare (simpatice) ce au făcut sinapsa în ganglionii lanţului simpatic

laterovertebral sau în ganglionii celiaci şi mezenterici superiori (centrii simpatici medulari corespunzători sunt localizaţi la nivel T6-L2);

- fibre preganglionare (parasimpatice) vagale (mai ales din trunchiul vagal posterior);
- fibre aferente sau senzitive: vagale sau spinale.

Pe traiectul ramurilor arterei mezenterice superioare filetele nervoase ajung la intestin, pătrund în perete şi formează cele două plexuri intramurale: plexul mienteric Auerbach şi cel submucos Meissner. Ambele plexuri conţin mici ganglioni nervoşi, iar între cele două plexuri există anastomoze. Din plexul submucos pornesc fibre care asigură inervaţia mucoasei şi a formaţiunilor sale (glande, vilozităţi, musculara mucoasei), iar din cel mienteric fibre care controlează mişcările peristaltice intestinale.

Fibrele aferente (senzitive) pătrund în măduva spinării prin rădăcinile posterioare L1-L10.

Parasimpaticul are acţiune excitomotorie şi de relaxare a sfincterelor, iar simpaticul inhibă peristaltismul şi contractă sfincterele.

BIBLIOGRAFIE

1. Ranga V. Anatomia omului. Viscere (Vol. 3), Ed. Cerma, Bucureşti, 1994, 63-82.
2. Gray H. Gray's anatomy, PRC, London, 1991, 606-609.
3. Papilian V. Anatomia omului. Vol II: Splanhnologia, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979, 93-110.
4. Sinelnikow RD. Atlas of the Human Anatomy, Mir, Moskva, 1984, 59-66.
5. Netter FH. Atlas of human anatomy, Plymbridge, 2003, 478-503.

B. FIZIOLOGIA INTESTINULUI SUBȚIRE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Intestinul subțire este parte a tubului digestiv, participând la procesele de digestie şi absorbție. Rolul său este vital, pentru că asigură organismului principiile nutritive cu rol structural şi energetic. Intestinul subțire este un organ foarte bine adaptat funcțiilor sale. Alimentele ingerate sunt supuse unei digestii parțiale în stomac. Chimul gastric ajuns în intestin este supus acțiunii sucurilor pancreatic, biliar şi intestinal, în care se găsesc enzime deosebit de active ce degradează substanțele nutritive la produşi cu structură simplă care pot fi absorbiți. Până la nivelul valvei ileocecale substanțele nutritive din alimentele ingerate sunt aproape în totalitate digerate şi absorbite [1, 2].

MOTILITATEA INTESTINALĂ

Contracțiile complexe ale musculaturii netede intestinale asigură amestecarea chimului cu secrețiile enzimatice, progresiunea chimului şi contactul intim al acestuia cu mucoasa. Motilitatea intestinală diferă foarte mult între starea de alimentație şi cea de post. Potențialele de pacemaker sunt inițiate probabil în duoden şi declanşează serii de contracții care împing alimentele de-a lungul intestinului subțire.

Musculatura netedă intestinală are proprietatea de a se contracta spontan şi aproape continuu, automat, fără intervenția unui stimul nervos sau umoral. Această proprietate se datorează faptului că fibrele musculare intestinale au proprietatea de autoexcitație. Se consideră că celulele musculare netede din peretele intestinal formează un sincițiu funcțional [2].

Există două tipuri de mişcări: contracțiile segmentare şi mişcările peristaltice. Contracțiile segmentare (mişcările de amestec) sunt reprezentate de contracții localizate ale musculaturii circulare pe o lungime de aproximativ 1 cm. Acestea divid conținutul luminal intestinal în segmente scurte. Contracțiile segmentare se repetă ritmic în zone adiacente ale peretelui intestinal, divizând şi subdivizând conținutul cu amestecarea sa şi expunerea la suprafețe mari de mucoasă. Activitatea segmentară ritmică are o frecvență de aproximativ 11 contracții/minut la nivel proximal (jejunal) şi de 8 contracții/minut la nivel distal (ileal). Contracțiile segmentare reprezintă aproximativ 40% din activitatea motorie intestinală [3].

Mişcările peristaltice sunt mişcări ce înaintează de-a lungul unor segmente de intestin variabile ca lungime (câțiva centimetri), cu o viteză de 1–2 cm/s. Peristaltica este discret mai lentă la nivelul intestinului distal comparativ cu cel proximal. Rolul mişcărilor peristaltice este de a împinge chimul intestinal spre colon. În anumite circumstanțe patologice (enterite acute) pot apărea contracții peristaltice puternice care pornesc de la nivelul duodenului sau jejunului proximal şi străbat toată lungimea intestinului. Acestea pot fi urmate de perioade scurte de acalmie în care nu se înregistrează activitate motorie a intestinului. Stimulul pentru undele peristaltice este distensia mecanică a peretelui intestinal de către chim, care produce la 2–3 cm deasupra un inel contractil ce inițiază mişcarea peristaltică.

În timpul perioadelor interprandiale (aşa-zise „de post") există serii de contracții trifazice: o fază de repaus, urmată de contracții intermitente de amplitudine moderată şi apoi de serii scurte de unde de mare presiune, după care succesiunea se repetă [3, 4].

REGLAREA MOTILITĂȚII INTESTINULUI SUBȚIRE

Există trei categorii de factori ce influențează motilitatea: factorii miogeni, factorii neurali şi factorii hormonali.

Factorii miogeni

Membranele miocitelor prezintă oscilații de potențial electric sub forma undelor lente de bază (ritmul electric de bază – complexul mioelectric

migrator), care sunt independente de activitatea plexurilor nervoase intrinseci şi care nu sunt în relaţie cu activitatea motorie. Pe acest fond pot apărea potenţiale de acţiune – spontan în timpul depolarizărilor sau declanşate de întinderea fibrelor musculare – care iniţiază activitatea motorie [2, 3].

Factorii neurali

Factorii nervoşi intrinseci: stimularea mucoasei şi distensia lumenului iniţiază calea intrinsecă, declanşând contracţia fibrelor longitudinale şi circulare.

Factorii nervoşi extrinseci au mai degrabă rol modulator decât iniţiator al activităţii motorii. Fibrele nervoase extrinseci pentru intestinul subţire sunt parasimpatice (vagale) şi simpatice. În general simpaticul inhibă activitatea motorie a intestinului şi creşte tonusul sfincterelor, iar parasimpaticul are efect de stimulare a peristalticei [2, 4].

Factorii hormonali

Hormonii gastrointestinali joacă un rol important în modularea activităţii motorii. Motilina are rol în iniţierea activităţii complexului mioelectric migrator. Restul peptidelor intestinale au un rol mai puţin cert. Gastrina stimulează motilitatea gastrică şi intestinală şi relaxează sfincterul ileocecal. Colecistokinina are, de asemenea, rol stimulator al motilităţii intestinale şi scurtează timpul de tranzit intestinal. Secretina şi glucagonul (care au structură chimică asemănătoare) inhibă peristaltismul.

SECREŢIA INTESTINALĂ

Intestinul subţire deţine un rol fundamental în procesele de digestie prin enzimele marginii „în perie” şi cele intraenterocitare, care finalizează digestia până la compuşi absorbabili. Procesele de absorbţie, strâns corelate cu cele de digestie, se desfăşoară în cea mai mare parte în intestinul subţire, chimul ce ajunge în cec fiind aproape lipsit de substanţe nutritive.

Mucoasa intestinului subţire este perfect adaptată funcţiei de absorbţie (plicile semilunare Kerkring şi vilozităţile intestinale cresc suprafaţa de absorbţie la 200–500 m^2) şi de secreţie (prin glandele Brünner şi criptele Lieberkühn) [2].

Glandele intestinale secretă sucul intestinal, în cantitate de aproximativ 2000 ml/24 h, care împreună cu sucurile biliar şi pancreatic participă la digestie. Sucul intestinal este izoton cu plasma, uşor alcalin şi format din apă (aproximativ 2%) şi reziduu uscat (ioni – Na^+, K^+, Ca^{2+}, anioni; mucus; celule descuamate). Ca o particularitate faţă de celelalte sucuri digestive (gastric, biliar, pancreatic), sucul intestinal nu conţine enzimele ce participă la procesele de digestie, acestea fiind localizate la nivelul marginii în perie. Totuşi, în sucul intestinal pot exista enzime provenite din degradarea celulelor descuamate, dar fără un rol prestabilit [2].

Glandele Brünner au o secreţie bazică bogată în mucus şi bicarbonat, ce protejează mucoasa duodenală împotriva acţiunii peptice a sucului gastric. Secreţia lor este controlată prin reflexe mecanice (distensia), chimice (contactul mucoasei cu chimul acid), nervoase (parasimpaticul este stimulator, simpaticul inhibitor) şi hormonale (secretina, colecistokinina, glucagonul).

Glandele Lieberkühn au o secreţie hidroelectrolitică izotonă, cu pH uşor acid, ce este reabsorbită imediat de vilozităţile intestinale. Are rolul de a dilua produşii de digestie, de a izotoniza conţinutul intestinal, favorizând absorbţia. Secreţia glandelor Lieberkühn este controlată prin reflexe locale (stimuli mecanici şi chimici) şi de factori hormonali (gastrina, secretina, GIP, VIP, glucagonul, calcitonina au efect stimulant). Se pare că sistemul nervos autonom nu influenţează secreţia glandelor Lieberkühn.

Mucoasa intestinală are o rată de reînnoire extrem de rapidă – 3–5 zile (celulele mucoase prezintă cel mai rapid *turn-over* din organism). Celulele mucoasei sunt reprezentate de [2,4]:

- enterocite: la polul apical prezintă marginea „în perie”, zonă activă enzimatic;
- celule caliciforme, care secretă mucină;
- celule Paneth, situate în profunzimea criptelor Lieberkühn, celule care iniţial se credea că secretă enterokinaza (enzima ce activează tripsinogenul). Cercetări recente susţin că şi enterokinaza este localizată la nivelul marginii „în perie”;

- celule nediferențiate, în porțiunea mijlocie a criptelor, cu activitate mitotică intensă, care dinspre profunzime spre suprafața criptelor se diferențiază către enterocit, înlocuind în final celulele descuamate;
- celule enterocromafine, ale sistemului APUD, ce sunt de mai multe tipuri, în funcție de substanța secretată: serotonină, bradikinină, kalikreină, secretină, enteroglucagon, colecistokinină, dopamină, somatostatină, VIP, GIP, gastrină, motilină;
- celulele M: descrise electronomicroscopic, au rol imunitar (inițiază răspunsul imun);
- celule migrate: limfocite.

REGLAREA SECREȚIEI INTESTINALE

Mecanismele nervoase se bazează mai ales pe reflexe locale, de natură mecanică. Receptorii mucoasei intestinale sunt excitați de alimentele solide, nedigerate, care ajung la nivelul intestinului subțire. Reflexele se închid la nivelul plexurilor parietale Meissner şi Auerbach (la acest nivel se găsesc centrii nervoşi). Inervația vegetativă are o mică influență asupra activității secretorii intestinale: simpaticul este uşor inhibator, iar vagul excitator [5].

Principalul mecanism reglator este cel umoral. Substanțele chimice menționate anterior (secretina, colecistokinina, glucagonul, gastrina, GIP, VIP, calcitonina) au în principal un efect stimulator al secreției. Spre deosebire de acestea, somatostatina, ACTH şi endorfinele au efect inhibitor [6].

PROCESELE DE DIGESTIE ŞI ABSORBȚIE INTESTINALĂ

Zilnic ingerăm câteva sute de grame de alimente şi bem în medie 2–3 litri de lichide. Alimentele sunt triturate şi amestecate, pentru a forma chimul. La nivel gastric, acesta este supus acțiunii sucului gastric acid şi al enzimelor gastrice, care produc o digestie parțială. Motilitatea gastrică, sincronizată cu relaxarea sfincterului piloric, propulsează chimul în duoden, unde continuă procesele de digestie sub influența sucurilor biliar şi pancreatic. Digestia începută în lumen este continuată şi desăvârşită de enzimele marginii „în perie", ajungându-se până la molecule mici, lipsite de specificitate, care pot străbate mucoasa jejunoileală. Structura histologică ce asigură digestia în marginea în perie a enterocitului este complexul glicocalix – membrană microvilară. Microvilii apar pe membrana apicală a enterocitelor ca nişte prelungiri digitiforme cu o înălțime de 1 μm. Fiecare enterocit posedă între 1000 şi 3000 de microvili, care măresc suprafața mucoasă de 20–40 de ori. Pe versantul luminal al microvililor se găseşte glicocalixul, format din filamente fine de glicoproteine. Acestea posedă funcții enzimatice (dizaharidaze, dipeptidaze, oligopeptidaze), joacă rol de receptori (vitamina B_{12}, acizi biliari, Ca^{2+}) sau de transportori (pentru glucoză, aminoacizi, dipeptide etc.) [2, 5, 7].

Digestia şi absorbția sunt două procese ce acționează într-o continuă corelație. Ocazional, intestinul trebuie să se adapteze şi la condiții extreme: fie ingestie excesivă de alimente într-un timp scurt, fie perioade mai lungi de post alimentar. De asemenea, intestinul se adaptează regimurilor alimentare individuale care țin de contextul sociocultural, de modul şi obiceiurile de viață. Absorbția este un proces care nu pare a avea nici un criteriu de selecție, fiind la fel de eficientă la obezi, ca şi la persoanele subnutrite.

Absorbția este posibilă la nivelul oricărui segment digestiv, dar are intensitate maximă în ansele superioare ale intestinului mezenterial (mai ales în jejun). La nivelul cavității bucale şi a esofagului absorbția este limitată; se pot absorbi: morfina, alcoolul, cianura de potasiu. Prin mucoasa gastrică pot trece: apa, ioni de sodiu, potasiu şi foarte rar se absorb şi alte substanțe: glucoză, aminoacizi, substanțe liposolubile, gaze.

Transportul substanțelor prin membrana intestinală în cursul proceselor de absorbție se face în mai multe moduri [3]:

- Absorbția prin difuziune pasivă: controlată prin forțe fizice, realizându-se în sensul gradienților electrochimici, osmotici, presionali sau de concentrație; se produce fără consum energetic, este nelimitată – continuă până la dispariția gradientului;

- Absorbția activă: conform unor legi biologice; se desfăşoară împotriva gradientelor, cu consum energetic şi este limitată;
- Difuziunea facilitată: forța motrică este reprezentată de gradienții electrochimici (ca în transportul pasiv), dar viteza este superioară datorită existenței unui transportor de membrană;
- Antrenarea cu apă, prin porii membranei (fenomenul „curentului de apă" care antrenează mici particule hidrosolubile);
- Difuziunea la schimb: o substanță este absorbită la schimb cu alta;
- Endocitoza: înglobarea substanței în interiorul enterocitului.

DIGESTIA ŞI ABSORBȚIA ELEMENTELOR PROTEICE

Un regim alimentar echilibrat aduce un aport exogen de aproximativ 150 g proteine/zi. Organismul uman, în condiții de deplină sănătate, are nevoie de un aport de 1,5–2 g/kgc/zi. La acestea se adaugă proteinele endogene (aproximativ 60 g zilnic), care trebuie şi ele digerate şi absorbite, pentru că, în caz contrar, s-ar produce mari dezechilibre. Acestea provin din sucurile digestive (aproximativ jumătate), din celulele descuamate zilnic şi 2–3 g/zi din secreția mucoasă de IgA. Proteinele au rol structural şi doar în situații limitate organismul apelează la ele ca sursă de energie. Proteinele ingerate sunt proteine animale şi proteine vegetale. Proteinele alimentare sunt sursa unică pentru cei 8 aminoacizi esențiali care nu pot fi sintetizați în organism [5].

Digestia proteinelor se desfăşoară intraluminal şi mucosal, aşa cum vom vedea că decurge şi la glucide. Digestia intraluminală începe încă din stomac: acidul clorhidric denaturează proteinele, iar pepsina gastrică începe descompunerea acestora (pepsinogenul inactiv sintetizat de către celulele principale gastrice se activează la pH-ul acid gastric rezultând pepsina I şi II). Valoarea digestiei gastrice a proteinelor este mică, ea eliberând maxim 15% din aminoacizii ingerați. De aceea, indivizii cu anaclorhidrie sau gastrectomie totală nu au maldigestie de proteine. Mult mai active sunt însă enzimele pancreatice, care acționează la nivel duodenal şi jejunal. Tripsina este secretată ca enzimă inactivă, tripsinogenul, care este activat intraluminal de către enterokinază. Acesta este un mecanism de protecție al organismului, activarea prematură a tripsinogenului apărând în lanțul fiziopatologic al pancreatitei acute. Tripsina, la rândul ei, activează în cascadă celelalte proenzime pancreatice. Implicate în digestia proteinelor sunt endopeptidazele (tripsina, chemotripsina, elastaza) şi exopeptidaze (carboxipeptidaza A şi B), ce acționează asupra macromoleculelor proteice, scindându-le în peptide mai mici şi aminoacizi – proteazele pancreatice furnizează aproximativ 30% aminoacizi şi 70% peptide cu lanț scurt (dipeptide, tripeptide şi oligopeptide cu 4–6 aminoacizi). Proteazele de la nivelul marginii „în perie" (tripeptidhidrolaza, dipeptidhidrolaza, carboxipeptidaza, aminopeptidaza) scindează în continuare lanțurile peptidice până la aminoacizi. Tot la nivelul marginii în perie este localizată şi enterokinaza, care inițial se credea că este sintetizată de celulele Paneth [1–3].

Absorbția aminoacizilor este activă, sodiu şi piridoxindependentă, identificându-se cel puțin 4 sisteme transportoare specifice: pentru aminoacizi neutri, pentru aminoacizi bazici, pentru aminoacizi dicarboxilici şi pentru iminoacizi şi glicină. Absorbția di- şi tripeptidelor se face printr-un transportor specializat pentru di- şi tripeptide, cuplată cu transportul H^+. Peptidele cu lanț scurt pot ajunge în enterocit şi prin pinocitoză. La acest nivel sunt descompuse la aminoacizi de peptidazele endocelulare (citosolice). De aici, aminoacizii trec în circulația portală.

DIGESTIA ŞI ABSORBȚIA LIPIDELOR

Grăsimile sunt substanțe ce posedă o înaltă încărcătură energetică. Prin arderea unui gram de lipide se obțin aproximativ 9 calorii, mai mult decât rezultă dintr-o cantitate similară de glucide sau proteine. Rația medie zilnică de lipide este de aproximativ 80–100g/zi pentru zona europeană şi SUA (zone temperate din punct de vedere climatic), asigurând 40–50% din ingestia calorică zilnică. Eschimoşii, de exemplu, datorită condițiilor de viață şi necesarului energetic crescut, consumă cantități mai mari de grăsimi. De

asemenea, în țările calde (continentul african) consumul de lipide este mai scăzut [4].

Lipidele consumate sunt reprezentate, în marea lor majoritate, de trigliceride (95%). În cantități mai mici sunt fosfolipidele (4–6 g zilnic) şi colesterolul (0,5 g/zi). Lipidele endogene sunt reprezentate de lipide biliare – acizi biliari (20–30 g/zi), lecitine (10–15 g/zi) şi colesterol (1–2 g/zi) – şi de lipidele provenite din celule descuamate (2–6 g/zi) şi bacterii moarte (~10 g/zi).

Digestia lipidelor se face intraluminal, începând din cavitatea bucală şi continuând în stomac, duoden şi jejun. Principala problemă întâmpinată de organism este insolubilitatea în apă a lipidelor. Pentru soluționarea acesteia au loc transformări fizicochimice: emulsionarea şi micelizarea lipidelor. Prin emulsionare lipidele se transformă în picături foarte mici ce măresc suprafața de atac a enzimelor lipolitice, iar prin micelizare grăsimile devin solubile în apă.

Prin procesele de digestie a lipidelor se transformă trigliceridele în compuşi intermediari din ce în ce mai solubili în apă (digliceride, monogliceride), ajungându-se până la produşii finali de digestie: glicerolul şi acizii graşi. Glicerolul fiind hidrosolubil se absoarbe pasiv.

În cavitatea bucală, prin masticație şi amestecul cu salivă are loc emulsionarea grăsimilor. Tot aici acționează şi lipaza lingual, a cărei acțiune continuă şi în stomac (nu este inactivată de aciditatea gastrică, cum se întâmplă cu lipaza pancreatică). Sub acțiunea lipazei linguale, trigliceridele cu lanț mediu sunt desfăcute în digliceride şi acizi graşi. Valoarea funcțională a acestei lipaze este minimă la adult, dar importantă la sugar, la care lipaza pancreatică nu este matură în primul an de viață. Este descrisă şi o lipază gastrică ce continuă acest proces, iar prin motilitatea gastrică picăturile de grăsimi emulsionate devin şi mai mici.

Pancreasul secretă două enzime lipolitice secretate ca enzime active – lipaza şi carboxil-esteraza – şi două proenzime: procolipaza şi profosfolipaza A_2. Lipaza pancreatică, ajutată de colipază, acționează asupra trigliceridelor, descompunându-le în 2 acizi graşi liberi şi β-monogliceride [6].

Acizii graşi liberi şi β-monogliceride sunt compuşi insolubili în apă. Aici intervin acizii biliari, care împreună cu lipidele formează micelii hidrosolubile. În afară de acizii biliari, acizi graşi liberi şi β-monogliceride, un miceliu mai poate conține vitamine liposolubile (A, D, E, K), colesterol şi fosfolipide. În miceliile simple, molecule de acizi biliari se alătură prin porțiunea lor hidrofobă, lăsând grupările hidrofile în mediul apos. La formarea miceliilor complexe, în afara acizilor biliari participă şi lecitina. Miceliile ajung la nivelul marginii „în perie", unde eliberează componentele constitutive. Acizii biliari rămân în lumenul intestinal participând la formarea altor micelii, pe când monogliceridele şi acizii graşi, fiind substanțe liposolubile, difuzează pasiv prin membrana enterocitară. În enterocit, enzimele asociate reticulului endoplasmatic neted resintetizează trigliceride (reesterificarea acizilor graşi). Ultima etapă este formarea chilomicronilor, care conțin trigliceride, fosfolipide, colesterol şi apoproteine. Aceştia sunt exocitați, ajungând în chiliferul central limfatic al vilozității intestinale. Sub această formă se absorb aproape 80% din lipide.

Acizii graşi cu lanț scurt (sub 6 atomi de carbon) şi mediu (6–12 atomi de carbon), pot difuza şi direct din lumenul intestinal în enterocit şi de aici în capilarele sanguine ale vilozității, fiind transportați neesterificați la ficat [5].

În enterocit se sintetizează şi lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL), care conțin tot trigliceride, fosfolipide, colesterol şi apoproteine ca şi chilomicronii, dar în alte proporții. Ele au dimensiuni mai mici decât chilomicronii şi ajung tot în circulația limfatică [6].

Lecitina şi cefalina sunt hidrolizate sub acțiunea fosfolipazei A_2, rezultând lisolecitină/ lisocefalină şi acizi graşi liberi. Totuşi, absorbția fosfolipidelor se face în cea mai mare parte, fără o hidroliză prealabilă în circulația portală.

Colesterolul exogen se absoarbe liber, în jejunul proximal, în proporție de 40–60%, necesitând prezența sărurilor biliare (emulsionare) şi a sucului pancreatic (colesterolesteraza). Colesterolul intră apoi în constituția chilomicronilor şi a VLDL. Colesterolul neabsorbit pătrunde în colon, unde, sub influența bacteriilor colonice este transformat în coprostanol.

Hormonii cu o structură steroidă (testosteron, cortizol, corticosteron) sunt absorbiți, prin enterocit, direct în circulația portă. Vitaminele liposolubile (A, D, E, K) urmează calea de absorbție a trigliceridelor, fixându-se probabil pe micelii, în zona lor hidrofobă (lipofilă).

Sărurile biliare, după ce participă la formarea miceliilor, rămân în lumenul intestinal şi ajung la nivelul ileonului terminal, unde sunt reabsorbite aproape integral (circuitul enterohepatic al sărurilor biliare). O mică parte (aproximativ 10% din cantitatea totală) se pierde zilnic prin materiile fecale, fiind înlocuite prin sinteză din colesterol [2].

Grăsimile din intestin sunt absorbite aproape în totalitate. Doar o mică parte (aproximativ 4 g/zi) ajung în materiile fecale. Prezența unei cantități mai mari de grăsimi nedigerate în materiile fecale poartă numele de steatoree şi apare în unele ipostaze patologice.

DIGESTIA ŞI ABSORBȚIA GLUCIDELOR

Cea mai mare parte a hidrocarbonatelor din alimentație este reprezentată de amidon şi dizaharide (zaharoza, sucroza, lactoza şi mai rar trehaloza – din ciuperci). Multe produse alimentare conțin monozaharide ca atare: glucoză, fructoză, sorbitol. O altă parte a hidrocarbonatelor ingerate se prezintă sub forma polimerilor nedigerabili din legume şi fructe, denumite şi fibre alimentare: celuloză, hemiceluloză, pectină, lignină. Fibrele alimentare au rol important în reglarea tranzitului intestinal, iar o dietă bogată în fibre s-a constatat că previne apariția cancerului de colon.

Populația europeană ingeră zilnic în medie 400–500 g de glucide, ceea ce reprezintă aproximativ 50% din aportul energetic. Populațiile mai sărace îşi asigură o proporție mai mare din caloriile necesare din glucide, alimentele bogate în carbohidrați fiind mai uşor procurabile – în mare parte de natură vegetală. Glucidele reprezintă sursa energetică ideală pe termen scurt, fiind uşor şi rapid digerabile [4].

Amidonul este un amestec a doi polimeri de glucoză: amiloza (25%) şi amilopectina (75%). Pe când amiloza este un polimer liniar, amilopectina prezintă o moleculă ramificată. Amidonul suferă procese de digestie intraluminală şi mucosală. Digestia luminală începe în cavitatea bucală şi stomac, sub acțiunea amilazei salivare, şi continuă în intestinul subțire, unde acționează amilaza pancreatică. Datorită eficacității amilazei pancreatice, digestia intraluminală a amidonului la nivel duodenal este rapidă şi de cele mai multe ori completă, în jejun ajungând doar produşi finali de digestie.

Amilazele pancreatică şi salivară sunt α-amilaze care scindează amiloza până la maltoză (dizaharid format din două molecule de glucoză) şi maltotrioză (trizaharid format din trei molecule de glucoză). Prin acțiunea asupra amilopectinei rezultă şi dextrine: α-limitdextrina, o polioză cu aproximativ 10 molecule de glucoză, prezentând o ramificație la nivelul catenei.

Dizaharidele alimentare, precum şi produşii de degradare ai amidonului nu pot fi absorbiți sub această formă. Digestia continuă cu etapa mucosală, enzimele localizate la nivelul marginii în perie scindând di- şi trizaharidele, precum şi dextrinele, la cele trei monoze (hexoze) ce se absorb prin membrana enterocitului (glucoza, galactoza şi fructoza).

Glucoza şi galactoza urmează un proces de absorbție activă concentrându-se în enterocit (co-transport cu Na^+ la polul apical enterocitar). Absorbția se desfăşoară rapid, astfel încât glucoza şi galactoza „nu apucă" să realizeze o concentrație hiperosmolară în lumen şi să atragă apa. Acest lucru se întâmplă în unele situații patologice, rezultând scaunele apoase (diareea). Glucoza şi galactoza se pot absorbi şi la nivelul membranei bazolaterale, fără a mai necesita cuplajul cu Na^+.

Fructoza se absoarbe prin difuziune facilitată printr-un canal specific.

Alte monoze – pentoze (xiloză, arabinoză) şi hexoze (manoza, sorboză) – se absorb pasiv prin difuziune simplă.

Monozaharidele captate în enterocit sunt eliberate în lamina proprie, de unde, prin porii capilari, ajung în circulație.

ABSORBȚIA APEI ŞI ELECTROLIȚILOR

Intestinul subțire absoarbe zilnic cantități foarte mari de apă. În lumen ajung lichidele

ingerate (1500–2500 ml/zi), saliva (~1500 ml/24 h), sucurile gastric (1000–1500 ml/24 h), biliar (500–1200 ml/zi), pancreatic (1000–1500 ml/zi) şi intestinal (~2000 ml/24 h), ceea ce însumează un total de 8–10 litri zilnic. Cea mai mare parte din apă se resoarbe în intestinul subțire (7,5–9 litri/24h), astfel că, distal de valva ileocecală se mai absorb circa 400–500 ml H_2O la nivelul colonului (în special colonul drept) şi se elimină aproximativ 100–200 ml H_2O zilnic prin materiile fecale [2, 3].

Transportul apei este pasiv (difuziune simplă prin porii membranelor celulare), guvernat de legile fizice (gradientul osmotic). Diferența de presiune osmotică apare prin transportul intracelular activ al sodiului, glucozei sau aminoacizilor (asigurând o presiune osmotică mai mare intracelular decât intraluminal).

Absorbția Na^+ se face printr-un transportor comun cu glucoza, în mod activ. Absorbția K^+ este pasivă (difuziune pasivă).

Calciul este absorbit mai ales la nivel duodenal şi jejunal proximal. Absorbția este stimulată de mediul acid (în aclorhidriile gastrice absorbția este mult redusă). Vitamina D_3 (1,25 colecalciferol) şi parathormonul cresc absorbția Ca^{2+} în intestinul proximal. Trecerea calciului prin marginea în perie recunoaşte mai multe mecanisme: pinocitoza, absorbția prin canale de Ca^{2+} şi absorbția prin difuziune facilitată.

Fierul se absoarbe tot în porțiunea proximală a intestinului (în duoden). Este o absorbție activă, dependentă de sistemul feritină-apoferitină. Fierul se absoarbe preponderent sub forma bivalentă (Fe^{2+}), ionul feric trivalent (Fe^{3+}) formând la pH peste doi compuşi insolubili, neabsorbabili. Absorbția este şi mai rapidă când se formează un complex între Fe^{2+} şi mucină. Mediul acid, ca şi în cazul calciului, facilitează absorbția. Vitamina C favorizează reducerea Fe^{3+} la Fe^{2+}, favorizând, de asemenea, absorbția [2, 5].

Bicarbonatul este absorbit prin mecanism pasiv, la schimb cu sodiu-hidrogen.

Magneziul se absoarbe pasiv, la nivel jejunal, dar mai ales ileal, necesitând secreția acidă gastrică pentru a deveni absorbabil. Fosfații se absorb atât prin difuziune simplă, cât şi prin transport activ.

Absorbția cuprului necesită cuplarea de o proteină transportoare (ceruloplasmina) şi se desfăşoară la nivelul jejunului proximal.

ABSORBȚIA VITAMINELOR

Vitaminele hidrosolubile

Acidul folic (pteroil-glutamic) se găseşte în alimente sub forma pteroil-monoglutamatului (25%) şi pteroil-poliglutamatului (75%). Forma poliglutamică este hidrolizată de enzimele marginii în perie la acid monoglutamic. Absorbția pteroil-monoglutamatului are loc exclusiv la nivel jejunal, la schimb cu OH^-, favorizat de gradientul de pH între citoplasma enterocitului şi zona din vecinătatea marginii în perie (transport pasiv).

Vitamina B_{12} (ciancobalamina) se cuplează cu factorul intrinsec (Fi) secretat la nivel gastric şi se absoarbe în ileonul terminal unde există receptori pentru Fi.

Vitaminele B_1 (tiamina), B_2 (riboflavina) şi B_6 (piridoxina) sunt vitamine hidrosolubile din complexul B. Tiamina este absorbită prin difuziune şi este fosforilată intracelular, fosforilare ce asigură gradientul de concentrație necesar absorbției (difuziune facilitată). Riboflavina se absoarbe în jejun prin cotransport cu Na^+, în prezența sărurilor biliare. Piridoxina (vitamina B_6) se absoarbe tot jejunal, prin difuziune.

Vitamina PP (niacina, acidul nicotinic) se absoarbe prin difuziune pasivă.

Acidul pantotenic şi biotina se absorb activ la nivelul marginii în perie prin cotransport cu Na^+.

Vitamina C (acidul ascorbic) este absorbită în jejun prin cotransport activ cu Na^+, într-un raport de 1:1.

Vitaminele liposolubile

Absorbția vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) necesită eliberarea lor din alimente, solubilizarea micelară şi absorbția prin membrana apicală a enterocitelor, procesarea intrenterocitară şi livrarea în circulația limfatică. Fiind liposolubile, ele se absorb împreună cu lipidele, prin mecanism pasiv.

FUNCȚIA ENDOCRINĂ A INTESTINULUI SUBȚIRE

Anumite celule ale mucoasei intestinale (celulele sistemului APUD) reprezintă sursa

sintezei unor peptide cu rol reglator la nivel intestinal. Heidenheim a fost primul care a observat prezența celulelor cu proprietăți endocrine la nivelul mucoasei intestinului subțire, denumindu-l sistem difuz de celule endocrine. Ulterior, Pearse, pornind de la capacitatea celulelor de a capta amine sau precursori pe care îi decarboxilează, îl denumește sistemul APUD („*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*"), iar Feyrter afirmă originea comună a acestor celule [4,5].

Peptide sintetizate de aceste celule mai sunt denumite hormoni intestinali, deşi nu întotdeauna prezintă caracteristicile şi mecanismele de acțiune specifice substanțelor endocrine. Astfel, peptidele intestinale pot fi eliberate:

- în circulație, acționând la distanță, după mecanism endocrin;
- local, acționând pe structurile învecinate (mecanism paracrin);
- în vasele sanguine, după stimulare nervoasă, într-o manieră neuroendocrină.

Celulele enterocromafine ale sistemului APUD, în funcție de substanțele secretate, sunt de mai multe tipuri [2,5]:

1. celulele S: secretină;
2. celulele Ea: secretă serotonină, bradikinină, kalikreină;
3. celule L: eliberează enteroglucagon;
4. celule D: secretă dopamină, colinesteraze, somatostatină, VIP, GIP;
5. celulele I: sintetizează colecistokinina (pancreozimina);
6. celulele G: mai multe tipuri de gastrină;
7. celulele Ec_2: eliberează motilină.

Secretina este primul hormon gastrointestinal descris (1902). Este un polipeptid cu structură helicoidală, alcătuit din 27 de aminoacizi. Este eliberat din celulele mucoase duodenale şi jejunale ca răspuns la contactul mucoasei cu chimul gastric acid. Secretina participă la digestie prin stimularea unei secreții pancreatice bogate în apă şi bicarbonat. Aceasta facilitează pătrunderea enzimelor pancreatice în lumenul duodenal şi asigură un pH favorabil digestiei grăsimilor. Secretina mai are acțiune coleretică, stimulând secreția biliară hidroelectrolitică. De asemenea, inhibă eliberarea de gastrină, inhibă secreția acidă gastrică şi motilitatea gastrointestinală. În mod paradoxal secretina are proprietatea de a elibera gastrina din gastrinoame, fiind utilizată i.v. ca teste diagnostic în sindromul Zollinger-Ellison.

Colecistokinina (CCK) şi *pancreozimina (PZ)* sunt una şi aceeaşi substanță. Stimulul pentru secreția ei este reprezentat de contactul mucoasei cu aminoacizi (fenilalanină, triptofan şi alții), sau cu acizi graşi cu lanț mediu şi lung. Tripsina şi acizii biliari inhibă eliberarea colecistokininei. Are efect colagog (stimulează evacuarea vezicii biliare), coleretic (creşte secreția biliară), de relaxare a sfincterului Oddi şi stimulează secreția pancreatică exocrină şi endocrină (insulina). De asemenea, stimulează motilitatea intestinală.

CCK-PZ este un polipeptid liniar cu o lungime variabilă (39, 33, şi chiar 8 aminoacizi). Secvența de la capătul C-terminal este identică cu cea similară de la gastrină, ceea ce explică similitudinile de acțiune. CCK şi gastrina au practic aceleaşi efecte, ceea ce diferă fiind potența lor.

Peptidul inhibitor gastric (GIP) este un peptid cu 43 de aminoacizi, eliberarea sa fiind stimulată de grăsimile sau glucoza din lumenul intestinal. Efectele acestuia sunt: inhibă secreția gastrică şi stimulează eliberarea de insulină din celulele B(β) pancreatice.

Peptidul vasoactiv intestinal (VIP) este un peptid cu 28 de aminoacizi, cu puternice efecte vasodilatatoare. În plus inhibă secreția gastrică şi stimulează secrețiile pancreatică şi intestinală. Eliberarea acestui peptid în exces (de exemplu, în tumori pancreatice cu celule D) produce diaree apoasă.

Somatostatina are 14 aminoacizi şi este un peptid inhibitor: inhibă secrețiile intestinale şi inhibă eliberarea celorlalți hormoni intestinali. Aceste proprietăți determină utilitatea sa terapeutică în pancreatita acută, în care inhibarea secrețiilor este un obiectiv primordial.

Motilina determină contracția musculaturii netede intestinale (mişcările peristaltice) şi biliare (mai ales în perioadele interprandiale). Are, de asemenea, structură peptidică.

Bombesina, peptid cu 14 aminoacizi, stimulează eliberarea celorlalte peptide intestinale, mai puțin secretina.

Neurotensina inhibă secreţia gastrică şi stimulează secreţia pancreatică de apă şi bicarbonat.

Efectele peptidelor intestinale sunt interdependente, iar diferitele palete de concentraţii ale acestora modulează procesele de digestie prin controlul şi reglarea motilităţii şi secreţiei.

Unele dintre aceste peptide sunt şi adevăraţi factori de creştere pentru mucoasa intestinală (gastrina, bombesina, neurotensina).

FUNCŢIA IMUNITARĂ A INTESTINULUI SUBŢIRE

Rolul imunitar al intestinului subţire a fost relativ recent descoperit şi studiat. Conţinutul intestinal este departe de a fi steril, conţinând microorganisme ingerate, ce iau permanent contact cu suprafaţa mare a mucoasei. Astfel, mucoasa constituie o potenţială poartă de intrare pentru aceste microorganisme şi se impune intervenţia unor mecanisme de apărare din partea organismului, chiar de la acest nivel. Organismul sintetizează anticorpi sub formă de imunoglobuline A, care vor constitui o barieră locală în calea germenilor.

Există două forme de imunoglobuline A (IgA): o formă circulantă, serică, ce poate fi monomerică sau dimerică şi o formă secretorie, dimerică. IgA ce urmează a fi secretate provin 50% din circulaţie şi 50% de la limfocitele B din ţesutul limfoid asociat tractului digestiv (GALT – *gut associated lymphoid tissue*), care elaborează IgA sub formă de dimer (produc şi piesa de joncţiune – piesa J). Din circulaţie enterocitul captează IgA prin componenta secretorie (un polipeptid secretat de enterocit şi expus pe membrana polului vascular al acestuia). Molecula de IgA se leagă de componenta secretorie, urmând a fi endocitată într-o veziculă de pinocitoză. În veziculă regăsim IgA dimerică, împreună cu componenta secretorie, protejate astfel faţă de enzimele citosolice. Vezicula ajunge la nivelul membranei polului apical, unde componentele sunt eliberate. Componenta secretorie este recaptată, iar IgA formează un film continuu pe membrana apicală a enterocitelor, la nivelul glicocalixului [6].

La nivelul mucoasei intestinale există nişte celule denumite celulele M, care iniţiază răspunsul imun (celule prezentatoare de antigen – APC), fiind specializate în preluarea, transportul şi prezentarea antigenelor către limfoblaste. Limfoblastele migrează în ganglionii regionali, apoi în circulaţia sistemică şi se reîntorc în lamina proprie (corionul) mucoasei. Aici se diferenţiază în plasmocite, care produc IgA.

BIBLIOGRAFIE

1. Hăulică I. Fiziologie umană (ediţia a II-a), Ed. Medicală, Bucureşti, 1996.
2. Teodorescu-Exarcu I, Badiu G. Fiziologie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 105-167.
3. Guyton CA. Fiziologia umană şi mecanismele bolilor (ediţia în limba română), Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1996, 769-823.
4. Schwartz S, Shires GT, Spencer FC. Principles of Surgery. McGraw-Hill, New-York, 6th ed., 1995, 1220-1265.
5. Gherasim L (sub red.). Medicină internă. Vol. 3 – Bolile digestive, hepatice şi pancreatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 299-441.
6. Lehninger AL. Biochimie. Vol. 2, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1992, 368-374.
7. Townsend: Sabiston Textbook of Surgery 17th ed. Elsevier Saunders, 2004; 1323-1338.

C. MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE INTESTINULUI SUBȚIRE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

CLASIFICARE

În funcție de **mecanismul** prin care apar, se clasifică în [1, 2]:

– **Perturbarea procesului de rotație-coalescență (distopii intestinale)**

Mezenterul comun primitiv = defect de coalescență şi de rotație în care ansele intestinale subțiri se găsesc în hemiabdomenul drept, iar cecul şi colonul se află în stânga.

Cecum recurvatum = rotația se opreşte la 180°, cecul rămânând în poziție înaltă, subhepatică.

Mezenter comun = rotația este completă, dar lipseşte coalescența.

Situs inversus = rotația se produce în sens invers, cecul ajungând în fosa iliacă stângă.

– **Perturbarea organogenezei intestinului subțire:**
  – exces de dezvoltare: duplicitate intestinală, enterochistoame, diverticuloza;
  – dezvoltare incompletă:
    • stenoze parțiale membranoase (septuri);
    • stenoze cordonale;
    • absența segmentară a intestinului subțire (atrezie).

DISTOPII INTESTINALE SAU DEFECTE DE ROTAȚIE SAU DE FIXAȚIE ALE ANSEI INTESTINALE PRIMITIVE

ETIOPATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Pentru înțelegerea acestor distopii trebuie să revenim la embriologie. La 6 săptămâni tubul digestiv este format din 4 segmente distincte cu mezouri proprii: stomacul cu mezogastru; ansa duodenala, convexă anterior, cu un mezoduoden; ansa ombilicală cu mezenterul menținând cele două ramuri ale ansei – mezenter comun – şi intestinul terminal rectiliniu cu mezoul său.

Înaintea oricărei torsiuni, ansa ombilicală este fixată la ombilic prin canalul omfalo-mezenteric.

După o primă rotație de 90°, stomacul şi duodenul, cu mezourile lor, se plasează spre dreapta, transversal; joncțiunea duodeno-jejunală, puțin mascată, aflându-se la dreapta arterei mezenterice superioare. În acest stadiu, ansele intestinale subțiri se găsesc în hemiabdomenul drept, în timp ce ileonul terminal şi ceco-colonul se află în stânga. Dacă această dispoziție este păstrată la adult poartă numele de *mezenter comun primitiv*.

În timpul celor de-a doua şi a treia rotații de 90°, joncțiunea duodeno-jejunală va trece pe sub artera mezenterică superioară şi se va fixa la stânga coloanei vertebrale. În acest timp intestinul subțire va trece la stânga arterei mezenterice superioare, iar ceco-colonul din stânga liniei mediane va trece în dreapta, descensusul cecal realizându-se tardiv prin alungirea progresivă în şanțul lateroabdominal drept şi fixarea sa la nivelul fosei iliace drepte. În acelaşi timp rotația se completează cu fixarea ascendentului şi a unghiului hepatic al colonului.

Absența oricărei fixații, lăsând libere ansele subțiri şi colonul drept, suspendate de un mezou comun, realizează o altă varietate: *mezenter comun* prin defect de coalescență, fără defect de rotație.

Oprirea rotației la 180° va face ca cecul să rămână în poziție înaltă, subhepatică (*cecum recurvatum*).

În cazul în care rotația se produce în sens invers celui normal, se ajunge la *situs inversus*, cu cecul situat în fosa iliacă stângă şi sigmoidul în partea dreaptă. Se asociază cu poziția anormală a altor organe: dextrocardie.

Adesea, aceste distopii se asociază cu apariția unor bride anormale, între care cele care unesc

duodenul cu cecul sunt mai frecvente, mai ales când cecul rămâne situat sus, subhepatic. O astfel de bridă predispune la volvulusul total de intestin subțire sau la accidente stenotice duodenale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cele mai multe dintre aceste distopii rămân mute clinic, fiind descoperite întâmplător în cursul unor examene radiologice pentru tulburări dispeptice [3].

TRATAMENT

Defectele de rotație şi de fixare a ansei intestinale primitive nu prezintă motive de intervenție chirurgicală, care devine însă obligatorie în complicațiile ocluzive. În cursul acestor intervenții nu se urmăreşte fixarea organelor în poziția normală, ci numai secționarea bridei care a stat la originea volvulării. [2, 4].

MALFORMAȚIILE CONGENITALE PRIN PERTURBAREA ORGANOGENEZEI

Excesul de dezvoltare duce la duplicitate intestinală (zone intestinale cu dublu lumen), enterochistoame (chiste cu perete de tip intestinal) şi diverticuli intestinali (formațiuni sacciforme, „în deget de mănuşă", al căror lumen comunică cu lumenul intestinal, cu peretele format din toate straturile peretelui intestinal – diferențiere față de diverticulii dobândiți, al căror perete nu conține stratul muscular) [1] .

Defectele prin dezvoltare incompletă sunt defecte de permeabilitate ale intestinului, prin stenoze sau absențe congenitale segmentare, producând accidente ocluzive grave nou-născutului, din fericire foarte rare.

Sunt posibile trei varietăți anatomice de anomalii:

- stenozele membranoase;
- stenozele cordonale;
- absența segmentară a intestinului subțire.

Stenozele membranoase sunt în fapt reprezentate de prezența unor diafragme membranoase, întregi sau cu un mic orificiu, mai rare pe jejuno-ileon şi mai frecvente pe duoden [4].

Stenozele cordonale se caracterizează prin prezența, în special pe ileon, a unor cordoane subțiri, al căror diametru interior este parțial sau total dispărut. În aceste situații, atât intestinul din aval, cât şi colonul, pot fi aplatizate, fără însă a fi vorba de stenoză cordonală totală, ci doar de un aspect datorat lipsei de pasaj a conținutului din amonte, iar deasupra obstacolului intestinul este dilatat [3].

Absența absolută a unui segment intestinal sau atrezia este caracterizată prin prezența a două funduri de sac, unul dilatat, celălalt aplatizat, fie independente, fie unite de marginea mezenterului [5].

În toate situațiile, ocluzia nou-născutului este evidentă clinic şi radiologic solicitând intervenția chirurgicala de urgență.

BIBLIOGRAFIE

1. Snyder WH, Chaffin L., Malrotation of the intestine. In: Mustard WT, Ravitch MM, Snyder WH, Welch KJ, Benson CD, eds, Pediatric surgery, Year Book Publishers, Chicago, 1969, 808-817.
2. Torres AM, Ziegler MM: Malrotation of the intestine. World J Surg 1993; 326-334.
3. Powell DM, Othersen HB, Smith CD., Malrotation of the intestines in children: the effect of age on presentation and therapy. J Pediatr Surg 1989;24:777-780.
4. Skandalakis JE, Gray SW, Embryology for surgeons: the embryological basis for the treatment of congenital anomalies, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:184-241.
5. Rescorla F *et al*., Anomalies of intestinal rotation in childhood: analysis of 447 cases. Surgery 1990; 710-716.

D. DIVERTICULOZA INTESTINULUI SUBȚIRE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Diverticuloza intestinului subțire este o afecțiune caracterizată prin hernierea mucoasei intestinale printre fibrele musculare. Poate fi congenitală sau dobandită.

Spre deosebire de cei duodenali, diverticulii jejunali şi ileali sunt mult mai rari (scad în frecventa de la ligamentul lui Treitz la valva ileocecală, fiind asociați cu diverticuloza duodenală sau colică în circa 25–30% din cazuri); diverticulii multipli sunt mai frecvenți în jejun şi ileon. Este descrisă o incidență mai mare a diverticulilor jejunali decât cea a celor ileali [1].

ETIOLOGIE

- Diverticuloza congenitală – caracterizată prin hernierea tuturor straturilor mucoasei intestinale.
- Diverticuloza dobândită – caracterizată prin hernierea doar a mucoasei şi submucoasei prin defectul muscular [2].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Diverticulii sunt situați de obicei pe marginea mezenterică a intestinului subțire, fiind descrise cazuri de diverticuloză şi pe marginea antimezenterică (fig. 46.1).

Pot apărea în orice porțiune a intestinului subțire [3].

Figura 46.1. Diverticuloză intestinală.

Diverticulul Meckel este descris ca fiind cel mai frecvent diverticul congenital al intestinului subțire, iar diverticulii duodenali sunt descrişi ca fiind cei mai frecvenți diverticuli dobândiți [4].

MANIFESTĂRI CLINICE

Diverticuloza intestinului subțire este în general asimptomatică în majoritatea cazurilor. Poate apărea un uşor disconfort abdominal sau atacuri recurente de dureri abdominale colicative, indicând o ocluzie subacută.

Diverticuloza poate fi suspectată, de asemenea, la pacienți cu anemie megaloblastică sau steatoree [5].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul poate fi sugerat printr-o radiografie abdominală pe gol, care arată mici „buzunare" cu aer rarefiate.

Trazitul baritat al intestinului subțire pune diagnosticul în majoritatea cazurilor.

La enteroclazis, bariul trece din lumenul intestinal în diverticul, înainte şi înapoi, asociat cu dilatația intestinului proximal de diverticul.

COMPLICAȚII

Complicațiile pot apărea în 5–10% din cazuri. În cazul apariției acestora, simptomatologia este de obicei de ocluzie intestinală incompletă, datorită sindromului inflamator, însoțită de malabsorbție şi/sau hemoragie digestivă datorate multiplicării bacteriene [6].

Perforația diverticulului este de obicei datorată prezenței unui enterolit la acest nivel. Acesta produce inflamație şi perforație ce duce în final la peritonită generalizată sau abces localizat. În cazul inclavării unui enterolit la nivelul diverticulului, acesta poate fi dislocat ulterior şi poate produce ocluzie intestinală.

TRATAMENT

Tratamentul complicațiilor este de obicei chirurgical.

În cazul ocluziei, hemoragiei şi perforației, se intervine chirurgical de urgență. Se realizează enterectomie segmentară cu entero-entero-anastomoză T-T.

Pacienții cu malabsorbție intestinală (datorită multiplicării bacteriene, ce duce în final la sindromul de ansă oarbă) pot fi tratați prin antibioticoterapie.

În cazul obstrucției datorate dislocării unui enterolit de la nivelul diverticulului se practică enterotomie şi îndepărtarea enterolitului.

Diverticuloza asimptomatică nu necesită tratament [1, 7].

DIVERTICULUL MECKEL

ETIOPATOGENIE

Diverticulul Meckel apare prin închiderea incompletă a ductului omfalo-mezenteric sau vitelin. Reprezintă cel mai frecvent diverticul al tractului digestiv, fiind un diverticul congenital.

Apare de obicei pe partea antimezenterică a ileonului, la aproximativ 50–60 cm proximal de valvula ileocecală.

Se descrie o incidență între 0,5% şi 2.5%. Diverticulul Meckel poate fi însoțit de alte malformații congenitale, cum ar fi: atrezia de esofag sau atrezia anorectală.

Figura 46.2. Diverticul Meckel la un pacient de 18 ani cu rectoragii.

Majoritatea diverticulilor sunt de obicei benigni, asimptomatici. Pot conține adesea țesut heterotopic gastric sau pancreatic [8].

MANIFESTĂRI CLINICE

Sunt date, în majoritatea cazurilor, de complicații.

COMPLICAȚII

Hemoragia datorată eroziunii mucoasei produsă de secreția celulelor peptice heterotopice, ce poate duce, mai rar, până la perforație (fig. 46.2).

Sindromul inflamator local poate duce la **gangrenă** şi **perforație.** Perforația poate apărea, de asemenea, prin prezența unui enterolit la nivelul diverticulului.

Obstrucția intestinală se produce prin mai multe mecanisme: prin volvulus sau rotirea în jurul unui cordon ce uneşte diverticulul cu mezenterul, ombilicul, sau peretele abdominal, prin aderențe sau enteroliți cu dilatarea segmentului intestinal proximal de diverticul, sau ocluzie prin invaginare intestinală.

Prezența diverticulului într-un sac de hernie poartă denumirea de **hernie Littré** [5].

PARACLINIC

Cei mai mulți diverticuli Meckel sunt descoperiți întâmplător la examinarea radiologică a intestinului subțire, iar enteroclazisul asigură o acuratețe mai mare pentru diagnostic.

O altă modalitate o reprezintă explorarea cu capsula video, ce poate decela prezența diverticulului sau a unor complicații ale acestuia [9].

Scintigrafia cu Tc99m-pertechnetat (TeO_4) este o altă metodă de diagnostic, având la bază captarea radioizotopului de către mucoasa gastrică [10].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Este foarte greu de făcut un diagnostic diferențial clinic cu apendicita acută sau perforație intestinală.

Trebuie avut în vedere diagnosticul diferențial cu ocluzia intestinală de cauză mecanică şi cu hemoragia digestivă inferioară.

TRATAMENT

Tratamentul constă în rezecţia diverticulului sau a segmentului de intestin cu diverticul, iar în cazul hemoragiei este necesară enterectomia segmentară, urmată de entero-enteroanastomoză termino-terminală.

În cazul descoperirii întâmplătoare intra-operator, la copii, a unui diverticul Meckel asimptomatic, se recomandă rezecţia acestuia.

În cazul adulţilor, tratamentul diverticulului Meckel asimptomatic descoperit în urma unei laparotomii este destul de controversat; în ultimii ani, este considerată oportună exereza acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. Burkitt HG, Quick C, Essential Surgery, third ed. Churchill Livingstone, 2002, 264-274.
2. Isselbacher KJ, Ebstein A, Diverticular, vascular and other disorders of the intestine and peritoneum. In: Fauci A, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, NY: McGraw-Hill Inc; 1998: 1648-1649.
3. Jones DJ. Diverticular disease. BMJ 1992;304:1435-1437.
4. Townsend, Sabiston Textbook of Surgery 17th ed. Elsevier Saunders, 2004; 1364-1368.
5. Mark B, Small Intestine. In: Seymour I, Schwartz G, eds. Principles of Surgery. New York, NY: McGraw-Hill Inc; 1999: 1247-1249.
6. Ross CB, Richards WO, Sharp KW, Bertram PD, Schaper PW., Diverticular disease of the jejunum and its complications. Am Surg 1990;56:319.
7. Souba W, Mitchell P, Fink MD, ACS Surgery : Principles and Practice , 2006 Edition, WebMD, Diverticulitis.
8. Angelescu N., Tratat de patologie chirurgicală, Ed. Medicală, Bucureşti 2003, 1538-1541.
9. Carey EJ, Fleischer DE, Investigation of the small bowel in gastrointestinal bleeding-enteroscopy and capsule endoscopy. Gastroenterol Clin North Am 2005 Dec; 34(4): 719-734.
10. Rube in SE, Simplified approach to differential diagnosis of small bowel abnormalities. Radiology Clinic North Am 2003 Mar; 41(2): 343-364, VII.

E. ENTERITE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

BOALA CROHN

Boala Crohn este o boală inflamatorie cronică ce cuprinde toate straturile peretelui tractului gastrointestinal, de etiologie necunoscută. Poate afecta oricare segment al tubului digestiv de la gură până la anus (sunt descrise şi afectări extradigestive ale laringelui şi pielii), dar cele mai frecvente localizări le reprezintă intestinul subțire şi cel gros.

Din punct de vedere clinic, cel mai des întâlnite manifestări sunt diareea, durerile abdominale şi scăderea ponderală, se poate complica şi să determine obstrucție şi atunci întâlnim semnele ocluziei intestinale, sau poate perfora peretele intestinal şi întâlnim semnele unei fistule intestinale.

Este o boală al cărei tratament este paliativ, atât din punct de vedere medical cât şi chirurgical; tratamentul chirurgical are avantajul de a rezolva complicațiile bolii şi de a aduce un beneficiu pe termen lung la pacienții care îl necesită [1].

EPIDEMIOLOGIE

Boala Crohn afectează cel mai frecvent intestinul subțire, la adulții cu vârste între 20–30 ani, dar poate apărea şi în jurul vârstei de 60 de ani, afectând în proporții egale cele doua sexe, mai frecvent la fumători, dar afectând rar rasa neagră [1].

ETIOLOGIE

Cauza acestei boli nu este cunoscuta, fiind însa recunoscuți posibili agenți infecțioşi, imunologici, genetici. [2]

AGENȚII INFECTIOŞI ce par a interveni în etiologia acestei boli sunt Mycobacteriile (*Mycobacterium Paratuberculosis*) şi virusurile.

FACTORII IMUNOLOGICI descoperiți la pacienții afectați de această boală sugerează un fenomen autoimun, un rol important par a avea IL-1, 2, 8, şi TNF-α.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Deşi afectarea cea mai frecventă o reprezintă ileonul terminal şi colonul, sediul leziunilor este variabil în cursul evoluției bolii. Pot apărea leziuni mono- sau pluri-segmentare, cu întinderi ce variază de la câțiva centimetri la zeci de centimetri [3].

Din punct de vedere *macroscopic*, leziunile sunt:

1. edem;
2. edem şi infiltrație granulomatoasă;
3. ulcerații largi şi profunde longitudinale, ce izolează insule de mucoasă sănătoasă – aspect descris ca „piatra de pavaj";
4. fisuri adânci şi oarbe (când apar înspre marginea mezostenică) sau fistule în marea cavitate peritoneala/organe învecinate sau stenoze prin îngroşarea peretelui.

Din punct de vedere *microscopic*, întâlnim:

1. ulcerații care nu ajung la nivelul musculare, fundul leziunilor având țesut inflamator nespecific şi exsudat fibrinoleucocitar;
2. ulcerații ce ajung la musculară, fiind capabile de a genera fistule în organele vecine.

Inflamația peretelui intestinal în afara zonelor ulcerate apare sub formă de noduli, de mase limfoide, caracteristice bolii, dar inconstante, ce apar în fazele de debut şi au caracter pronostic bun [4].

Fibroza este cea responsabilă de apariția stenozelor şi apare la nivelul submucoasei, generează dezorganizarea straturilor peretelui intestinal şi a vascularizației [5].

CLINIC

Boala Crohn este o boală cronică, lent progresivă, în pusee evolutive, a tractului gastrointestinal caracterizată prin inflamație granulomatoasă cronică.

Simptomatologia digestivă cuprinde dureri abdominale, diaree, vărsături, fiind asociate unor manifestări generale ca astenie, anorexie, scădere ponderală, fatigabilitate. Dintre semnele extra-digestive amintim: ulcerații bucale, artralgii/ artrite, eritem nodos [1].

Afectarea colonică aduce în plus față de afectarea ileală rectoragii mai frecvente, febră, afectare anoperineală.

Manifestările clinice sunt atenuate de tratamentul medical, putând exista perioade variabile de aparentă sănătate, pentru ca apoi simptomatologia să reapară, de obicei printr-un episod diareic grav, dureri abdominale (cel mai frecvent de etaj abdominal inferior), un nou puseu evolutiv putând fi asociat şi de manifestări extradigestive. Un nou puseu de evoluție înseamnă de obicei că simptomatologia este mai intensă, cu durata mai lungă decât a episodului anterior [3].

Simptomatologia se poate remite în unele cazuri în lipsa tratamentului medical [6].

DIAGNOSTIC

Se stabileşte pe baza examenului clinic (pacient cu dureri abdominale şi eventual cu masă pseudotumorală palpabilă, diaree, scădere ponderală, subfebrilitate), asociat cu rezultatele examenelor colonoscopic însoțit de biopsie şi ulterior examen histopatologic, radiologic cu substanță de contrast, CT, scintigrafia cu leucocite marcate cu ^{111}In [7].

EXAMENUL RADIOLOGIC

Rămâne o investigație importantă în boala Crohn, în ciuda evoluției investigațiilor endoscopice [8].

Examenul radiologic cu substanța de contrast evidențiază:

1. modificările de calibru unice sau multiple, leziuni observate mai des la nivelul intestinului subțire. Cauza acestor imagini obținute poate fi fie îngroşarea peretelui intestinal prin edem, fie reducerea lumenului prin fibroză, fie fenomenele spastice. La nivelul colonului, un alt semn important îl reprezintă ştergerea haustrației;
2. ştergerea reliefului mucos (imagine ştearsă a marginilor mucoasei);
3. eroziuni/ulcerații (plus de imagine).

a

b

Figura 46.3a, b. Aspecte radiologice în boala Crohn: modificări de calibru, ştergerea reliefului mucos, ulcerații.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Se face cu rectocolita ulcerohemoragică, apendicita, tuberculoza intestinală, limfoame/ carcinoame de intestin subțire, ileocolite radice, tumori genitale [2].

PROGNOSTIC

Este o boală cronică, la care nici o metodă terapeutică cunoscută nu asigură vindecarea.

Evoluția este cu perioade de recădere, care se succed la intervale variabile de timp, fapt de care depinde calitatea vieții bolnavilor. În unele cazuri nefericite, recăderile sunt practic subintrante.

COMPLICAȚII

1. Stenoza intestinală;

2. Fistulele – entero-enterale, enterocutanate, mai rar entero-vezicale sau entero-vaginale;
3. Perforaţiile;
4. Abcesele – intraabdominale, retroperitoneale, perianale, hepatice, splenice;
5. Cancerul colorectal;
6. Hemoragia digestivă.

TRATAMENT

Medical – este cel iniţial şi constă în repaus, lipsa stresului, regim alimentar bogat în proteine şi sărac în fibre. Nutriţia parenterală sau enterală poate fi un adjuvant în cazul pacienţilor cu malnutriţie [3]. Există mai multe grupe de medicamente:

1. derivaţi salicilici;
2. corticosteroizi;
3. antibiotice;
4. imunosupresive (azatioprina, mercaptopurina) şi imunomodulatoare;
5. inhibitori de eicosanoide;
6. antimicrobiene
7. anti-factor TNF-α de necroză tumorală.

Chirurgical – în evoluţie, peste 2/3 din pacienţi ajung să recurgă la tratamentul chirurgical, aplicându-se principiul conservării lungimii ansei intestinale (rezecţie limitată strict la segmentul afectat cu anastomoză latero-laterală). Este de menţionat şi stricturoplastia în cazul stricturilor simptomatice.

Actul chirurgical se indică în:
– abcese şi fistule;
– perforaţii;
– ocluzii intestinale;
– hemoragie digestivă;
– forme non-responsive la tratament medical;
– leziuni anale asociate.

ENTEROCOLITA RADICĂ

ETIOLOGIE

Radioterapia adresată afecţiunilor maligne abdominale, retroperitoneale sau pelvine determină leziuni la nivelul intestinului subţire, colonului şi rectului. Incidenţa este în scădere, datorită utilizării radioterapiei computerizate. Manifestările clinice pot fi acute sau cronice [5].

Apariţia leziunilor depinde de mai mulţi factori:
– doza totală a radiaţiilor;
– modalitatea de efectuare a curelor;
– particularităţi individuale;
– asocierea cu chimioterapice.

Leziunile enterale apar la doze de peste 5000 razi, prin afectarea epiteliului intestinal, endoteliului arteriolelor, agresiunii secundare a germenilor patogeni.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Din punct de vedere anatomo-patologic, se descriu trei stadii:
– acut – leziuni nespecifice, cu micşorarea vilozităţilor, ulceraţii mucoase şi submucoase, apariţia abceselor criptice;
– subacut – apariţia leziunilor vasculare: endoteliu tumefiat, tromboze arteriolare în submucoasă, precum şi apariţia fibrozei la nivelul ţesutului conjunctiv;
– cronic – leziuni vasculare şi fibroza extensivă la nivelul întregului perete intestinal.

MANIFESTĂRI CLINICE

Din punct de vedere al simptomatologiei, poate îmbrăca două forme:
– simptome precoce: greţuri, vărsături, diaree apoasă asociată cu durere abdominală (post-iradiere la nivelul etajului abdominal inferior);
– simptome tardive – cu apariţie la 3 luni/ani – au debut insidios, evoluţia fiind ireversibila, incidenţa situându-se la cca 10% din cazuri şi se datorează stenozei şi malabsorbţiei intestinale.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza anamnezei, examenului radiologic (pentru determinarea localizării, gravităţii şi a consecinţelor asupra tranzitului) şi rectosigmoidoscopiei [2].

PROGNOSTIC

Prognosticul vital este bun.

Calitatea vieţii bolnavului depinde de gradul leziunilor.

TRATAMENT

- Profilactic – utilizarea radioterapiei cu dozare computerizată;
- Medicamentos – folosirea medicației antialgice, antispastice şi a nutriției adecvate;
- Chirurgical – în cazul complicațiilor (stenozelor, fistulelor, abceselor), [9].

ENTEROCOLITE ASOCIATE INFECȚIEI HIV

Diareea persistentă prezentă la pacienții cu infecție HIV, cât şi la cei cu stadii avansate (SIDA), are etiologie infecțioasă în peste 50% din cazuri, la restul considerându-se cauza existența virusului în sine [7].

ETIOLOGIA INFECȚIOASĂ

CRIPTOSPORIDIUM PARVUM

Reprezintă cea mai frecventă cauză a diareei. Diagnosticul pozitiv se face prin evidențierea oochisturilor la examenul coproparazitologic.

Tratamentul medicamentos se realizează cu paromomicina şi azithromicina.

MICROSPORIDIOZA

Sunt două specii ce pot determina diaree: *Enterocytozoon bieneusi* şi *Septata intestinalis*. Diagnosticul se stabileşte prin vizualizarea parazitului în biopsii jejunale sau în fecale (colorație specifică), [1].

VIRUSUL CITOMEGALIC

Este principalul agent viral ce determină diaree la acești pacienți, producând ulcerații ale mucoasei, putând duce la perforații/hemoragii. Locul de elecție al fixării este colonul, dar poate fi prezent la nivelul întregului intestin.

Diagnosticul se stabileşte prin evidențierea virusului la nivelul pieselor de biopsie, iar tratamentul se face cu ganciclovir.

CLOSTRIDIUM DIFICILE

Enterita cu *Clostridium dificile* este secundară tratamentului antibiotic. Diagnosticul este anamnestic şi endoscopic. [10]

ENTEROPATIA ASOCIATĂ HIV

Este prezentă la 15 – 50% dintre pacienți, în lipsa oricărui alt patogen etiologic al diareei [1].

Tropismul HIV pentru celulele tubului digestiv a fost evidențiat *in vitro*, el afectând în special limfocitele şi macrofagele, iar într-o măsură mai mică şi enterocitul.

În urma acestei afectări apare atrofie vilozitară subtotală, hipoplazie criptală şi deficite de maturare enterocitară.

ENTERITA TIFICĂ

Febra tifoida este o boală febrilă cauzată de *S. Typhi*.

Microorganismul străbate peretele intestinal şi ajunge în limfatice, ganglioni, vase sangvine şi determină o bacteriemie, după care se cantonează în celulele SRE şi ulterior ajunge din nou în sânge, iar in cadrul acestei a doua bacteriemii se produce diseminarea viscerală (colecist, intestin subțire). Localizarea la nivelul peretelui intestinului subțire poate determina subțierea acestuia (cu posibile perforații) sau apariția eroziunilor vaselor de la acest nivel (cu posibile hemoragii).

Clinic, simptomatologia (după o perioadă de incubație de 1–2 săptămâni) este reprezentată de febră, cefalee, dureri abdominale, cu înrăutățirea progresiva a stării generale şi apariția delirului şi a diareei, precum şi simptome determinate de afectările viscerale.

Diagnosticul se face prin evidențierea germenului în sânge, fecale sau în aspiratul duodenal.

Tratamentul este antibiotic şi se face cu cloramfenicol, amoxicilina, biseptol sau ciprofloxacina.

BIBLIOGRAFIE

1. Townsend, Sabiston Textbook of Surgery 17th ed., Elsevier Saunders, 2004, 1343-1354.
2. Burkitt HG, Quick C, Essential Surgery, third ed. Churchill Livingstone, 2002, 290-304.
3. Essential Surgery, third ed. Churchill Livingstone, 2002.
4. Schwartz G, Seymour I eds. Principles of Surgery. New York, NY, McGraw-Hill Inc, 1999; Schwartz, Seymour – seventh ed. Versiunea în limba română.

5. Fonkalsrud E.W., Inflamatory bowel disease, Ashcraft K.W., Holder T.M, Ed. Pediatric surgery, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1993: 445-451.
6. Angelescu N., Tratat de patologie chirurgicală, Ed. Medicală, Bucureşti 2003, 1542-1556.
7. Sparberg M, Kirsner JB. Recurrent hemorrhage in regional enteritis: report of 3 cases. Am J Dig Dis 1966;2:652–657.
8. Current Surgical Diagnostic and Treatment, Mc Graw-Hill, Twelfth Ed. 2006.
9. Yamamoto T *et al.*, Gastroduodenal fistulas in Crohn's disease: clinical features and management. Dis Colon Rectum 1998;41:1287.
10. Nakashima H, Ueo H, Shibuta K, *et al.,* Surgical management of patients with radiation enteritis. Int Surg 81:415-418, 1996.
11. Freiler JF, Durning SJ, Ender PT., Clostridium difficile small bowel enteritis occurring after total colectomy. Clin Infect Dis 2001; 33:1429–1431.

F. TUBERCULOZA INTESTINALĂ

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Tuberculoza poate afecta intestinul în diferitele sale porţiuni şi poate îmbrăca aspecte anatomo-clinice diferite. Tuberculoza intestinului subţire poate afecta indivizii la orice vârstă, având însă predilecţie pentru vârstele medii, între 20 şi 50 ani [1].

ETIOPATOGENIE

Localizarea digestivă a tuberculozei este rară, fiind în 90% din cazuri o determinare secundară (restul de 10% – determinare primitivă prin ingestia de lapte contaminat). Infectarea intestinului se poate realiza fie pe care sanguină, fie pe calea mucoasei intestinale, fie prin contiguitate, cea mai frecventă fiind diseminarea hematogenă.

Leziunea iniţială apare ca o ulceraţie inelară centrată de obicei de un vas de sânge, mai aproape de tunica seroasă. Celelalte căi sunt mai rar implicate în apariţia bolii: calea de contiguitate poate fi responsabilă de propagarea infecţiei de la un focar de tuberculoză anexială, tubară, ganglionară, peritoneală, iar calea transmucoasă poate fi incriminată în cazul ingestiei în cantităţi mari de alimente infectate – lapte, carne, neprelucrate termic [2].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile anatomice elementare ale tuberculozei intestinale constau în leziuni tuberculoase specifice şi în procese reacţionale. Leziunile specifice sunt reprezentate de granuloamele tuberculoase, a căror cazeificare precede stadiul ulcerativ. Limfangita tuberculoasă explică participarea peritoneală şi adenitică a acestor leziuni [3].

Procesele reacţionale sunt de două tipuri: *inflamatorii banale*, interesând mucoasa de vecinătate şi *scleroase*, invadând submucoasa şi adesea tunica musculară şi ducând la apariţia unor leziuni frecvent stenozante de tip hipertrofic sau atrofic. În această secvenţialitate a proceselor anatomopatologice, în tuberculoza intestinală pot fi observate trei tipuri de leziuni mai frecvente, localizate cu predilecţie în porţiunea terminală a ileonului:

– tuberculoza stenozantă
– tuberculoza entero-parietală (enteroperitoneală)
– tuberculoza ulceroasă [4].

STENOZELE TUBERCULOASE

Stenozele tuberculoase sunt uneori cicatriciale, alteori legate de un proces scleros, fie hipertrofic, fie atrofic. Pe intestinul subţire apar veritabile stenoze obstruând lumenul cu posibila prezenţă pe mucoasă a unor ulceraţii – sunt stenozele ulcero-cicatriciale, interesând cel mai frecvent ileonul terminal, însoţite de adenopatii discrete sau granulaţii seroase parietale. Stenozele hipertrofice pot dezvolta tablouri pseudotumorale destul de întinse, pe lungime de 2–6 cm sau chiar mai mult, transformând intestinul într-un canal neregulat şi sinuos. Aceste tipuri de stenoze afectează porţiunile înalte jejunale ale intestinului subţire. Un fapt important de semnalat este prezenţa frecventă a stenozelor multiple, supraetajate (75 % din cazuri), în medie între 2 şi 7, separate de distanţe variabile [5]. Deasupra acestor stenoze, intestinul este de regulă dilatat, dilataţie care se măreşte în funcţie de vechimea leziunii – poate ajunge la diametre de 3–4 ori mai mari decât cel normal. Acest segment intestinal are peretele hipertrofiat şi prezintă mişcare peristaltică exacerbată, în tentativa de a depăşi obstacolul. La nivelul muscularei se observă procese inflamatorii care disociază fibrele. Intestinul din aval este gol, strâmtorat cu perete normal, alteori îngroşat, datorită unor procese inflamatorii asemănătoare celor din amonte [3].

TUBERCULOZA ENTERO-PARIETALĂ

Este cantonată cu predilecţie în intestinul terminal, invadând de regulă şi cecul – tuberculoza ileocecală. Localizată numai pe intestinul subţire, realizează o veritabilă formă de „neoplazie" tuberculoasă: o masă neregulată, boselată, înglobând peritoneul, mezenterul şi ganglionii sateliţi împreună cu una sau două anse de intestin acoperite de granulaţii cu ulceraţii sau stenoze. Nu de puţine ori am fost ferm convinşi, după aspectul macroscopic intraoperator, de natura neoplazică a unei mase tumorale ileocecale, urmând ca rezultatul examenului histopatologic să releve surpriza tuberculoasă. Evoluţia acestor forme este adesea către supuraţie şi fistulizare, către piele sau un organ de vecinătate [5].

TUBERCULOZA ULCEROASĂ

Se manifestă prin ulceraţii endointestinale, care nu se trădează la exterior decât prin mici plăci eliptice paralele sau perpendiculare pe axul intestinului, vizibile cu ochiul liber, sau palpabile în cursul celiotomiilor. La deschiderea intestinului, ulceraţiile se situează pe marginea antimezo-stenică, de regulă transversal, separate de mucoasă intestinală normală. Ulceraţia tuberculoasă intestinală, poate evolua fie spre perforaţie, ducând la apariţia unei peritonite, fie spre cicatrizare fibroasă, urmată de stenoză ulcero-cicatricială, fie prin cicatrizare cu regenerare mucoasă, ducând la vindecare spontană [3].

MANIFESTĂRI CLINICE

Din punct de vedere clinico-paraclinic, cele trei forme anatomoclinice au următoarele manifestări, prezentate în continuare.

FORMA STENOZANTĂ

Are doar excepţional un debut brutal (ocluzie acută), de regulă apariţia este insidioasă, precedată de tulburări gastro-intestinale banale, de tip hiper- sau hipoaciditate, sindrom apendicular sau hepatic, anunţând criza acută [5].

Diareea intermitentă sau permanentă trebuie să atragă atenţia. Hemoragiile abundente solitare sunt rar un indicator al debutului. Apariţia sindromului König este revelatoare. Expresia acută a bolii este caracterizată de apariţia unor accese dureroase la intervale variabile, cuprinse între 2 şi 6 ore postprandial, cu sediul variabil, dar fix, pentru fiecare bolnav în parte:

– periombilical
– suprapubian
– iliac drept.

Durerile cresc în intensitate până la paroxism, după care cedează spontan, însoţite de borborisme şi evacuări gazoase, precum şi de materii fecale. În timpul crizelor, abdomenul se meteorizează într-o zonă constantă ca localizare pentru fiecare pacient, crizele durând la început 1–2 minute, apoi din ce în ce mai mult. În afara crizelor, examenul clinic nu descoperă, de obicei, nimic special. Este posibilă palparea unei formaţiuni tumorale mobile juxtaombilicale, sau iliacă dreaptă, sau a unei anse dilatate care să dezvolte timpanism percutoriu sau clapotaj. La început fără răsunet asupra stării generale, ulterior repetându-se, crizele pot antrena tulburări nutriţionale prin lipsa de aport, contribuind prin acestea la dezvoltarea unor infecţii intercurente sau la o generalizare brutală a tuberculozei. Ocluzia acută poate surveni, reclamând o intervenţie rapidă.

Examenul radiologic

Nu este demonstrativ, imaginea hidroaerică putând fi sugestivă în cazul unei ocluzii sau subocluzii, fără a avea însă specificitate. În perioadele de acalmie, studiul tranzitului ileal poate releva două semne: dilataţia pasageră a intestinului cu întârzierea tranzitului, sau imagini de stenoză, alternând cu dilataţie, nu totdeauna edificatoare [6].

Forma entero-peritoneală

Are un cu totul alt tablou clinic, bolnavii purtători ai acestei forme prezintă diaree rebelă, însoţită de crize dureroase periombilicale sau iliace drepte şi adeseori vărsături reflexe [7].

Frecvent prin palpare se poate descoperi o tumefacţie abdominală de tipul plastronului. El poate fi perceput fie la nivelul fosei iliace drepte, fie median subombilical cu contur şters, neregulat, de consistenţă neuniformă, iar în vecinătate ansele intestinale pot fi animate de mişcări peristaltice perceptibile. Netratat, plastronul tuberculos poate fistuliza extern sau într-un organ de vecinătate, putând antrena, în special în lipsa tratamentului, caşexie sau miliaria tuberculoasă cu prognostic infaust.

Figura 46.4. Tuberculoza ileo-cecală cronică. Cecul şi colonul ascendent sunt fibrozate şi retractate. Ileonul şi valva ileo-cecală sunt nodulare.

Paraclinic

Şi în această formă radiologia este săracă în semne revelatoare.

FORMA ULCEROASĂ

Este latentă, atrăgând atenţia în special prin apariţia unor tulburări digestive revelatoare la un tuberculos: dureri colicative pseudoapendiculare, tulburări dizenterice persistente, hemoragii intestinale, slăbire progresivă, febră, neexplicate prin leziunile pulmonare concomitente.

Paraclinic

Recunoaşterea radiologică, prin tranzit baritat, a semnelor de ulceraţie a intestinului în contextul clinic enunţat, poate fi revelatoare (fig. 46.4).

De cele mai multe ori însă formele ulceroase ale tuberculozei se recunosc intraoperator cu ocazia unor complicaţii [4].

TRATAMENT

Antibioterapia specifică a modificat considerabil prognosticul şi tratamentul tuberculozei intestinului subţire. Ineficacitatea acestei terapii, mai ales în formele entero-peritoneale sau ulceroase, trebuie să ridice un mare semn de întrebare asupra etiologiei bacilare a leziunii. Utilizarea tratamentului tuberculostatic cu trei sau patru medicamente concomitent poate ameliora manifestările clinice ale afecţiunii şi frecvent duce la vindecare, cu sau fără stenoze cicatriciale, prezenţa cărora ar impune ulterior intervenţii de exereză sau derivaţie [6].

Veritabila indicaţie chirurgicală se adresează formelor stenozante ale leziunilor bacilare intestinale netratabile conservator şi perforaţiilor ulceroase în peritoneu liber. Pentru leziunile stenozante, în funcţie de starea generală a bolnavului, se poate recurge la derivaţia intestinală unică sau multiplă, în funcţie de sediul sau sediile stenozei, sau la enterectomie în ţesut sănătos, dar nu pe teritoriu prea întins, fiind cunoscute complicaţiile enterectomiilor lărgite [3].

BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu N., Tratat de patologie chirurgicală, Ed. Medicală, Bucureşti 2003, 1573-1577.
2. Stead WW, Lofgren JP, Warren E, *et al*., Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med 1985;312:1483.
3. Marshall JB, Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. Am J Gastroenterol 1993;88:989.
4. Rangabashyam N, Prakash A. Intestinal tuberculosis In: Rangabashyam N, Current topics in surgery, Macmillan Indian, Madras ,Vol. 1, 1986: 1-10.
5. Underwood MJ *et al.,* Presentation of abdominal tuberculosis to general surgeons. Br J Surg 1992;79:1077.
6. Sabiston Textbook of Surgery 17th ed. Elsevier Saunders, 2004, Digital Edition.
7. Schwartz S. *et al.,* Principles of Surgery, vol 2, 1993: 1169.

G. INFARCTUL ENTERO-MEZENTERIC

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

DEFINIȚIE

Infarctul entero-mezenteric este o afecțiune gravă, relativ rară în cadrul urgențelor medico-chirurgicale, grevată de o mortalitate crescută şi caracterizată prin afectarea fluxului sangvin mezenteric. Apare mai frecvent la bărbați, după vârsta de 50 de ani [1].

Simptomele sunt vagi, nespecifice, iar limitele investigațiilor diagnostice determină un diagnostic dificil, care reprezintă o adevărată provocare pentru medic.

Actual, în cazul ischemiei arterelor intestinale, termenii recomandați sugerează în fapt şi modalități terapeutice:

- embolizarea mezenterică (sugerează embolectomia);
- tromboză mezenterică (grefă aorto-mezenterică);
- ocluzia arterelor mezenterice, non-organică (terapie farmacologică sau farmacoangiografie);
- ocluzia venelor mezenterice (rezecție intestinală şi tratamentul coagulopatiei). [2]

ETIOPATOGENIE

Principalele cauze de infarct enteromezenteric sunt embolia şi tromboza. [3] Ischemia acută:

I. EMBOLICĂ:

- Embolia arterială reprezintă circa 30% din cauzele arteriale;
- Afectează cel mai frecvent artera mezenterică superioară, artera mezenterică inferioară fiind mai rar afectată datorită calibrului redus;
- Embolii provin frecvent dintr-un tromb cardiac. Cel mai frecvent embolii arteriali apar în urma aritmiilor cardiace (fibrilație atrială), infarctului miocardic acut, în mixomul atrial şi leziuni valvulare (stenoza mitrală) [4].

II. TROMBOTICĂ:

- Circa 30% din cazuri, este de regulă datorată alterării acute a ischemiei la bolnavii care au ateroscleroză preexistentă la nivel mezenteric;
- Implică frecvent cel puțin două dintre vasele splanhnice mari [5].

III. NON-OCLUZIVE:

- Circa 30% din cazurile cu ischemie a arterei mezenterice inferioare;
- Mecanismul primar e reprezentat de vasoconstricția severă şi prelungită intestinală;
- În bolile sistemice severe cu şoc sistemic, secundar scăderii fluxului cardiac;
- Vasospasm intestinal în ingestia de cocaină, toxice (ergotamină, digoxin);
- Tromboză venoasă (la bolnavi cu status de hipercoagulabilitate), care poate determina o ischemie acută prin afectarea reîntoarcerii venoase, cu edem interstițial al peretelui intestinal, afectarea fluxului intestinal şi necroză tisulară [6].

Tromboza arterială este prezentă în aproximativ 25 % din cazuri şi are drept cauză majoră ateroscleroza. Aceşti pacienți deseori prezintă antecedente de angor abdominal cu durere postprandială, scădere în greutate, sațietate precoce („teama de alimente”) [7].

Tromboza poate fi, de asemenea, şi venoasă, caz în care este implicată ocluzia de venă mezenterică. Apare în circa 5% din cazuri şi este favorizată de hipertensiunea portală, ciroza hepatică, sepsisul, stările de hipercoagulabilitate (deficit de proteine C şi S, deficit de antitrombină III,

trombocitoză), precum şi neoplaziile, pancreatitele, traumatismele, diverticuloza, fumatul şi consumul de anticoncepționale orale la femei [6].

ALTE CAUZE DE ISCHEMIE MEZENTERICĂ

Majoritatea cazurilor de ischemie cronică enterală sunt datorate aterosclerozei principalelor artere mezenterice.

Alte cauze mai puțin frecvente includ: disecția de aortă, anevrismul fuziform de aortă, lupus eritematos, boala Kawasaki, arterita de radiație, poliarterita nodulară, displazia fibro-nodulară, consumul prelungit de cocaină sau heroină [8].

FIZIOPATOLOGIE

Severitatea ocluziei depinde de nivelul la care s-a produs, dezvoltarea colateralelor şi reperfuzia.

Infarctul enteromezenteric determină leziuni tisulare atât *per se,* cât şi în urma reperfuziei spontane sau după tratament (leziuni de reperfuzie). Întreruperea completă a oxigenării intestinului produce ischemia mucoasei, inițial la nivelul microvilozităților intestinale, alterând absorbția, şi ulterior la nivelul tuturor structurilor organului, determinând infarctul intestinului subțire şi/sau colonului drept. Scăderea fluxului sangvin intestinal determină ischemie, cu tulburări de reperfuzie la nivel celular, ce pot evolua până la apariția de leziuni mucoase, necroză, acidoză metabolică [9].

Intestinul are o circulație colaterală la toate nivelurile, ce conferă o oarecare protecție contra ischemiei şi e capabilă să compenseze o reducere acută a fluxului sangvin mezenteric de până la 75% pentru un interval de până la 10–12 ore, fără modificări lezionale majore [10].

Staza venoasă favorizează acumularea de lichide în lumenul intestinal având drept consecință hipovolemia, hemoconcentrația şi edemul peretelui intestinal. Ca urmare a afectării intestinului pot apărea perforații ce duc în final la deces prin sepsis şi disfuncție majoră de organe.

Sepsisul şi disfuncția majoră de organe apar nu numai prin necroză şi perforații, ci şi prin translocație bacteriană intestinală. Se eliberează astfel în circulație multiple bacterii şi toxinele lor, precum TNF-α şi factorul de activare plachetar, ce vor acționa pe organele țintă, cum este plămânul [7].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Ansa intestinală infarctizată este mărită de volum şi rigidă, fără motilitate, brun-violacee, cu mezenter infiltrat (fig. 46.5). Ansa apare destinsă atât „în amonte", cât şi „în aval" de leziune.

Figura 46.5. Infarct entero-mezenteric. Aspect intraoperator.

CLINICA

Manifestarea clinică precoce cea mai frecventă şi semnificativă este durerea abdominală brutală, colicativă, fără răspuns la analgezice, inițial periombilicală, ulterior difuz localizată, continuă. Pot apărea grețuri şi vărsături alimentare sau bilioase, diaree sau constipație. Zgomotele intestinale sunt adesea normale în fazele incipiente [7].

În unele cazuri, în special în cele cu ocluzie importantă, şocul poate fi semn inițial.

Melena, hematemeza sau hematochezia sunt prezente la 15% dintre bolnavi, iar în 50% din cazuri există sângerări oculte. Hemoragia masivă este neobişnuită [11].

La inspecția abdomenului se constată distensia acută, uşoară apărare musculară la palpare, iar la tuşeul rectal apare „țipătul Douglas-ului".

Pulsul rapid, slab bătut, tensiunea arterială este scăzută şi temperatura normală.

PARACLINIC

Examenul de laborator relevă:

- leucocitoză cu polimorfonucleare;
- amilaza sanguină şi LDH-ul crescute;

– hematocritul şi hemoglobina crescute;
– acidoza metabolică cu deficit de baze.

Examenul radiologic arată anse intestinale dilatate, ileus, îngroşarea peretelui intestinal. Absența gazului intestinal, nivele hidroaerice, distensia intestinului subțire şi a colonului până la flexura splenică sunt semne nespecifice, dar sugestive.

În cazuri avansate poate apărea pneumatoza peretelui intestinal şi aer în vena portă (fig. 46.6), semne ce sunt caracteristice infarctului intestinal secundar trombozei venelor mezenterice (fig. 46.7).

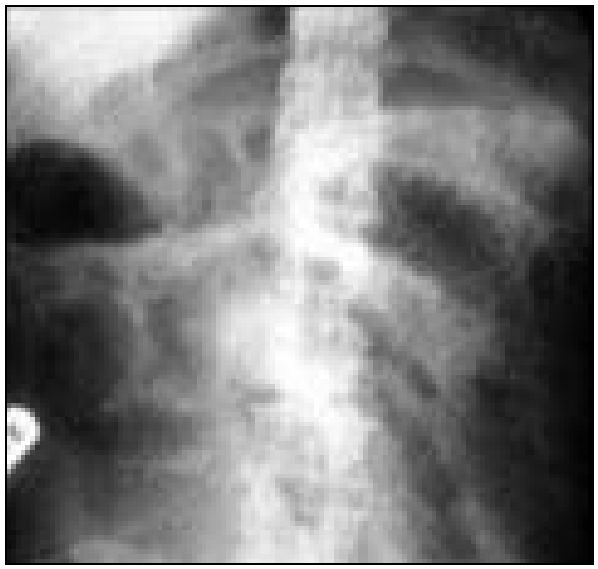


Figura 46.6. Radiografie abdominală la un pacient cu infarct enteromezenteric – prezența gazului la nivelul venei porte.

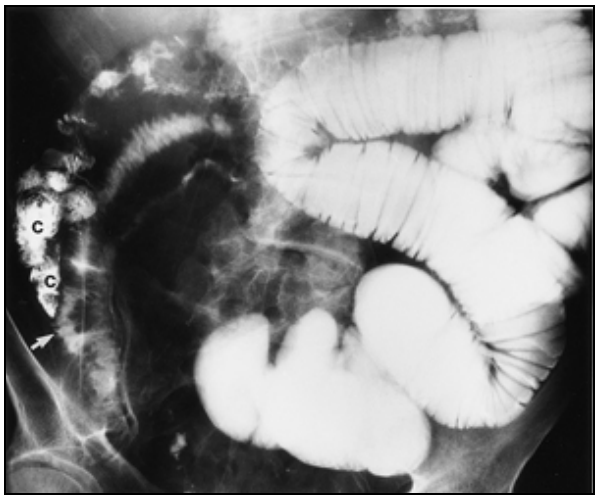


Figura 46.7. Ischemie acută a intestinului. Tranzitul baritat arată obstrucție funcțională parțială şi îngroşarea pereților şi pliurilor.

Irigografia arată reducerea motilității intestinale şi prezența de pliuri mucoase groase („amprente digitale").

Tomografia computerizată, ca şi *IRM,* oferă informații utile în peste 90 % din cazuri [9] (fig. 46.8).

Figura 46.8. Infarct entero-mezenteric. CT cu substanță de contrast: săgețile indică, în fosa iliacă dreaptă, anse iliace îngroşate, edem al mezenterului adiacent şi lichid ce umple ansele obstrucționate.

Arteriografia mezenterică superioară poate fi de folos, dar este greu de efectuat în urgență. Trebuie efectuate incidențe antero-posterioare şi laterale pentru a vizualiza originea trunchiului celiac şi a arterei mezenterice superioare [3].

Ecografia Doppler – cu sensibilitate şi specificitate ridicată este din ce în ce mai utilizată.

Paracenteza abdominală poate evidenția ascita sero-hemoragică.

Nu se efectuează laparoscopia datorită creşterii presiunii abdominale şi scăderii fluxului venos mezenteric.

Eco-endoscopia poate evidenția tromboza vaselor mezenterice, dar datorită distensiei intestinale asociate, este indicată doar la pacienții fără simptomatologie acută [10].

Screening-ul în caz de tromboză a vaselor mezenterice se efectuează pentru trombofilia ereditară sau dobândită, cu teste pentru deficitul de proteine C şi S, factor V Leiden, hiperhomocisteinemie, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, examen de măduvă osoasă (în suspiciune de boală mieloproliferativă) [6].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pancreatita acută şi obstrucția intestinală prin strangulare sunt afecțiuni greu de deosebit de infarctul entero-mezenteric. Un nivel foarte crescut de amilaze şi un pancreas mărit de volum la examenul tomograf pot ajuta în stabilirea diagnosticului de pancreatită.

Diagnosticul diferențial cu obstrucția prin strangulare este mai puțin important, deoarece amândouă necesită intervenție chirurgicală.

Alte cauze care pot intra în discuție sunt reprezentate de:

- abcese abdominale;
- angină abdominală;
- anevrism aortic abdominal;
- abdomen acut şi graviditate;
- apendicită;
- colică biliară;
- afecțiuni biliare;
- obstrucție biliară;
- sindrom Boerhaave;
- colangită;
- colecistită;
- obstrucție colonică;
- diverticuloză;
- sarcină ectopică;
- ruptură esofagiană;
- volvulus gastric;
- infecție cu *Helicobacter pilori*;
- ileus;
- perforație intestinală;
- MSOF;
- infarct miocardic;
- pneumonie bacteriană;
- pneumotorax;
- porfiria acută intermitentă;
- pielonefrită acută;
- sepsis bacterian;
- şoc septic;
- torsiune testiculară.

TRATAMENT

Supraviețuirea depinde de diagnosticul precoce şi tratamentul aplicat prompt, în mai puțin de 12 ore de la debut. [11] Restabilirea circulației normale poate permite recuperarea completă dacă este realizată înainte de apariția necozei ireversibile sau a gangrenei.

Conduita terapeutică adoptată:

- se montează sonda de aspirație nazo-gastrică;
- se începe rapid reechilibrarea hidro-electrolitică;
- se administrează antibiotice.

MANAGEMENTUL CHIRURGICAL

Este dictat de **cauza ocluziei**, fiind utilă o arteriografie sau tomografie computerizată pentru confirmarea diagnosticului şi pentru planificarea opțiunilor terapeutice.

În multe cazuri, diagnosticul de ischemie sau infarct entero-mezenteric este pus intraoperator (bolnavi gravi, cu simptomatologie acută abdominală, care trebuie supuşi celiotomiei exploratorii fără temporizarea unui CT sau arteriografii) [7].

Dacă la angiografie s-a constatat embolia arterei mezenterice superioare, se recomandă administrarea de papaverină, 30–60 mg pre- şi postoperator. Intervenția operatorie presupune celiotomie exploratorie, arteriotomie transversală, embolectomia cu cateter cu balonaş (tip Fogarty), [3].

În eventualitatea situării distale a trombusului sau embolului, se pot izola ramurile distale jejuno-ileale cu expunerea arterei mezenterice superioare (AMS) distal:

- după restabilirea fluxului AMS, este necesară evaluarea viabilității intestinale (injectarea intraoperatorie cu fluoresceină intravenos şi examinarea cu lămpi Wood, eco Doppler etc.). Este necesară rezecția segmentelor intestinale neviabile;
- reintervenția („*second look*”) la 24–48 de ore post-embolectomie poate fi utilă şi necesară în cazul multor pacienți, evaluând totodată şi viabilitatea intestinului, tardiv postoperator, cu extinderea eventuală a rezecțiilor de necesitate [8].

Prezența semnelor de peritonită necesită explorare chirurgicală de urgență.

Tratamentul imediat al trombozei venelor mezenterice este anticoagulant şi chirurgical.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Este indicat de urgenţă la bolnavii cu peritonită, iar odată cu stabilirea intraoperatorie de tromboză a venelor mezenterice, trebuie iniţiat tratamentul cu anticoagulante. Managementul ulterior este dictat de explorarea chirurgicală, care poate evidenţia infarct segmentar sau necroză extinsă a întregului intestin, cu sau fără perforaţie.

Rezecţia ar trebui să conserve cât mai mult posibil, şi de aceea, urmărirea (*second-look*) prin re-laparotomie, 24 de ore mai târziu, ar fi extrem de utilă pentru a evita rezecţia intestinului ce poate fi viabil [8].

Trombectomia ideală este reprezentată de situaţia în care trombul este recent şi localizat la nivelul venei mezenterice superioare; tromboza venoasă difuză, întâlnită în formele acute, contraindică metoda.

Frecvent este asociat spasmul arterial, iar folosirea combinaţiei de anticoagulante, papaverină intraarterială şi a laparotomiei *second-look*, pot evita rezecţia intestinului cu ischemie *reversibilă.*

TRATAMENTUL MEDICAL

Dacă nu există evidenţieri de infarct, tratamentul trombozei venelor mezenterice este eminamente medical. Necesitatea antibioterapiei intravenoase nu a fost stabilită, în absenţa perforaţiei intestinale sau a peritonitei [4, 6].

Tratamentul anticoagulant, rapid iniţiat, cu heparină, precoce, creşte semnificativ rata supravieţuirii şi scade riscul recurenţelor .

Anticoagulantele pot fi administrate chiar în prezenţa unei sângerări gastro-intestinale, dacă riscul sângerării este întrecut de beneficiul prevenţiei unui infarct intestinal.

Anticoagulantele orale (tip Warfarină) pot fi administrate în lipsa unei ischemii.

Dacă este prezentă o tulburare trombotică sistemică evolutivă, tratamentul cu anticoagulante poate fi limitat la 6–12 luni.

Portografia transhepatică cu instilarea de urokinază sau activator tisular al plasminogenului, direct în trombus *(agenţi trombolitici)*, este limitată de riscul hemoragic, ratele de succes fiind reduse şi este utilizată în terapia trombolitică la bolnavii cu tromboza venelor mezenterice, la care beneficiile depăşesc riscurile procedurii.

Ocluzia arterială determină ischemie şi necroză, cu absenţa sau reducerea pulsaţiilor arteriale. Edemul mezenterului nu este la fel de evident ca în tromboza venoasă. Se verifică viabilitatea ansei prin administrare de novocaină şi se decide sau nu enterectomia. În cazul unei embolii decelabile se poate recurge la embolectomie.

Postoperator se continuă reechilibrarea volemică, antibioterapia, se administrează anticoagulante şi antiagregante plachetare.

ISCHEMIA MEZENTERICĂ NON-OCLUZIVĂ

Tratamentul iniţial este farmacologic, după cateterizarea selectivă a arterei mezenterice şi instilarea de substanţă vasodilatatoare (papaverină, tolazolină – 30–60 mg/oră) [7].

În timpul tratamentului cu papaverină trebuie monitorizat hemodinamic pacientul, existând riscul unei hipotensiuni marcate (ca de exemplu, în cazul migrării cateterului în aortă, cu infuzia sistemică a papaverinei).

În cazul permanentizării simptomatologiei dureroase sau apariţiei unor semne clinice de abdomen acut, explorarea chirurgicală este indicată, precedată şi urmată însă de terapia cu papaverină.

Se administrează concomitent heparină intravenos pentru prevenţia trombozei în vasele cateterizate.

Tratamentul ulterior depinde de răspunsul la tratamentul iniţial vasodilatator. În caz de ameliorare a simptomatologiei, se repetă arteriografia sau examenul CT pentru a evalua rezoluţia vasospasmului.

PROGNOSTIC

Este sumbru, frecvent letal, deoarece infarctul entero-mezenteric este o descoperire intraoperatorie a unei explorări pentru abdomen acut. Infarctul de cauză venoasă are un prognostic superior celui de cauză arterială.

Mortalitatea este crescută. Astfel, când se practică rezecţia a mai mult de jumătate de intestin subţire, mortalitatea ajunge la 45–85 % [7].

Există o serie de pacienți cu episoade de ischemie acută nerecunoscută, ce se rezolvă spontan. În acest caz prognosticul este foarte bun.

BIBLIOGRAFIE

1. Andrew A. Shelton, MD, Theodore R. Schrock, MD, & Mark Lane Welton, MD, Current Surgical Diagnosis & Treatment - 11th Ed., 2003.
2. Bell, P.R.F., Jamieson, C.W and Ruckley, C.V. (eds) (1992) The Surgical Management of Vascular Disease, WB. Saunders, London.
3. Reuter SR, Redman HC., Gastrointestinal angiography, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
4. Boley SJ, Borden EB. Acute mesenteric vascular disease. In: Wilson SE, Veith FJ, Hobson RW, *et al*., Vascular surgery: principles and practice. New York: McGraw-Hill, 1987.
5. Haskal, Z. J., Edmond, J., Brown, R., Ross, H., Feingold, M. L., Train, J. S., Stadler, M., Bleck, J. S., Gebel, M.,Cohen, D. N., Kumar, S., Sarr, M. G., Kamath, P. S. (2002). Mesenteric Venous Thrombosis. *NEJM* 346:1252-1253.
6. Hambleton, J., Leung, L. L., Levi, M. (2002). Coagulation: Consultative Hemostasis. Hematology 2002: 335-352.
7. Sreenarasimhaiah, J. (2003). Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. BMJ 326: 1372-1376.
8. Jamieson, C.W and Yao, J.S.T., Rob and Smith's Concise Vascular Surgery, Chapman & Hall, London, 1997.
9. Rutherford, R.B., Vascular Surgery, 4th edn, WB. Saunders, Philadelphia, PA,1995.
10. Ohman U., The effects of luminal distension and obstruction on the intestinal circulation. In: Shepherd AP, Granger DN, eds. Physiology of the intestinal circulation. New York:Raven Press, 1984:321.
11. Veith, F.J., Hobson, R.W, Williams, R.A. and Wilson, S.E. (eds) (1994) Vascular Surgery: Principles and Practice, 2nd edn, McGraw-Hill, New York.
12. Silva JA, White CJ, Collins TJ, *et al*., Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia. J Am Coll Cardiol 2006 Mar 7; 47(5): 944-950.

H. ULCERELE INTESTINULUI SUBȚIRE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Ulcerele intestinului subțire reprezintă o lipsă de substanță la nivelul peretelui intestinului subțire, care atinge sau depăşeşte în profunzime tunica submucoasă. Sunt asemănătoare atât macroscopic, cât şi microscopic, cu ulcerele duodenale, dar au o patogenie diferită [1].

ETIOLOGIE

Cauzele cele mai frecvente de ulcere ale intestinului subțire sunt:

- congenitale – mucoasa gastrică ectopică sau mucoasa pancreatică heterotopică;
- iatrogen – medicamente – corticosteroizi, clorura de potasiu, AINS;
- inflamatorii – boala Crohn, sifilisul, febra tifoidă, tuberculoza;
- ingestia de substanțe caustice, sau corozive – mai frecvent bicromatul de potasiu;
- vasculare (vasculită);
- limfomul, gastrinomul [1–3].

MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic nu este specific. Majoritatea simptomelor care aduc bolnavul la doctor sunt comune celor mai multe dintre afecțiunile intestinului subțire. Cele mai frecvente manifestări sunt subocluzia, durerea difuză abdominală cu intensitate maximă de obicei periombilical şi meteorismul central abdominal.

Din păcate, de multe ori simptomatologia este ignorată sau pusă pe seama unei enterocolite acute, ceea ce permite evoluția bolii, şi se poate ajunge astfel la apariția semnelor şi simptomelor caracteristice complicațiilor: hemoragia digestivă inferioară, oprirea tranzitului însoțită de vărsături alimentare, apoi biliare în ocluzia intestinului subțire şi durerea abdominală violentă, rapid generalizată, însoțită de semnul clasic al „abdomenului de lemn” şi de vărsătură, în peritonita prin perforația datorată ulcerului [1].

PARACLINIC

Diagnosticul este rareori stabilit preoperator. În epoca modernă, cu ajutorul capsulelor video, se poate susține mult mai frecvent şi mai uşor diagnosticul de ulcer al intestinului subțire, şi astfel se pot elucida multe dintre cazurile de durere abdominală cronică, ce în trecut nu îşi găseau diagnosticul decât intraoperator.

Enteroclasis-ul este de asemenea, o investigație care poate tranşa diagnosticul, utilă în special în cazul ulcerelor de diametru mare sau mai profunde, foarte rar putând însă evidenția ulcerațiile mucoasei intestinale.

În caz de hemoragie digestivă inferioară, *angiografia selectivă* a arterei mezenterice superioare poate demonstra sursa sângerării, care poate fi ulcerul de intestin subțire.

În cazul ocluziei şi al perforației în marea cavitate peritoneală, diagnosticul se poate pune facil chiar cu ajutorul unei *radiografii abdominale simple* în ortostatism, care evidențiază pneumo-peritoneul, eventual ştergerea umbrei psoasului, iar în cazul ocluziei, nivelele hidroaerice ale intestinului subțire [4].

ANATOMO-PATOLOGIE

Ulcerele au în general între 0,4 şi 4 cm diametru, valori mai mari fiind raportate rar în literatura internațională. Segmentul de elecție al apariției lor este ileonul terminal. Sunt mai frecvente pe marginea antimezostenică datorită vascularizației mai scăzute comparativ cu marginea mezostenică [3].

În evoluția lor, se pot distinge două posibilități: evoluția *lentă*, care poate duce la apariția de cicatrici retractile, responsabile de apariția stenozelor intestinale, şi evoluția *rapidă* către perforație. Microscopic, ulcerul prezintă celule inflamatorii, cel mai frecvent în baza ulcerului, şi țesutul de granulație dispus excentric. Se asociază întotdeauna

edemul perilezional şi hiperplazia reactivă a celulelor musculare netede. Evoluția normală este către vindecare prin fibroză, uneori excesivă şi responsabilă de apariția stenozelor intestinale, mai ales în cazul ulcerelor care se întind pe mai mult de 50% din circumferința intestinului [2].

COMPLICAȚII

Sunt reprezentate în evoluție de:
- hemoragie
- stenoză
- perforație.

TRATAMENT

Tratamentul depinde de cauza şi de forma de prezentare, în cazul complicațiilor intervențiile chirurgicale fiind foarte frecvente.

Hemoragia digestivă inferioară, cauzată de ulcerul de intestin subțire, se poate trata şi cu ajutorul angiografiei, realizându-se embolizări segmentare. În rest, rezecția segmentară a intestinului subțire, urmată de enteroentero-anastomoză termino-terminală este regula. Excizia şi sutura ulcerelor, asemănător exciziei urmată de piloroplastie în cazul ulcerelor duodenale, este o alternativă viabilă, mai ales în cazul pacienților tineri, cu cauza cunoscută a ulcerației, cauză care poate fi eliminată.

Excizia şi sutura se pot realiza laparoscopic, în cazul existentei unui diagnostic ferm, şi dacă se cunoaşte topografia exactă a leziunii, mai frecvent în urma explorării cu capsula video [2, 6].

BIBLIOGRAFIE

1. Essential Surgery, third ed. Churchill Livingstone, 2002.
2. Current Surgical Diagnostic and Treatment: Mc Graw-Hill, Twelfth Ed. 2006.
3. Greenstein AJ *et al.*, Perforating and non perforating indications for repeated operations in Crohn's disease. Gut 1988; 29: 588–592.
4. Nolan DJ., Imaging of the small intestine. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1998.
5. Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Alexander Williams J, Fazio VW, eds. Inflammatory bowel diseases, 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1997.
6. James AH, Allen-Mersh TG., Recognition and management of patients who repeatedly swallow foreign bodies. Journal of the Royal Society of Medicine 1982; 75: 107–110.

I. VOLVULUSUL DE INTESTIN SUBȚIRE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Existența unei torsiuni sau a unei rotații a unui segment sau a întregului intestin subțire în jurul unui ax vascular reprezentat de artera mezenterică superioară, sau una dintre ramurile sale, este numită volvulus de intestin subțire. Afecțiunea poate apărea la orice vârstă, însă este mai frecventă la copii şi nou născuți, precum şi la adultul de vârsta medie [1].

ETIOLOGIE

Torsiunea intestinului subțire este de regulă segmentară şi aproape întotdeauna secundară prezenței pe intestin a unui obstacol mai bine sau mai puțin individualizat, care modifică peristaltica în sensul accentuării acesteia, favorizând torsiunea. Este vorba adesea de o tumoră de intestin, de un corp străin impactat, invaginație sau ileus biliar. De regulă obstacolul imobilizează mai mult sau mai puțin o ansă şi, deasupra şi în jurul acestei porțiuni devenite fixe, se produce volvulusul. Astfel, se pot torsiona ansele situate în aval şi în amonte față de o ileostomie, cecostomie, enteroanastomoză, anse intestinale angajate într-un orificiu herniar intern sau extern, sau o zonă aderențială. Între aceste cauze, prezența unor bride anormale intraperitoneale ocupă un loc important. De regulă aceste bride sunt fie parieto-enterice fie parieto-epiplooice, însă pot fi simulate de un diverticul Meckel, apendicele inflamat sau chiar o trompă uterină care prezintă aderență la peretele cavității peritoneale. Sunt frecvente, de asemenea, bridele postoperatorii formate prin organizarea secundară a fibrinei [2].

Momentul apariției volvulusului este determinat teoretic de situații diverse: traumatisme, creşterea conținutului anselor intestinale, sau dimpotrivă, absența îndelungată a acestuia, cu stimularea peristalticii.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Toate formele de volvulus pe intestin subțire antrenează apariția unui important epanşament peritoneal sero-sanguinolent, sau chiar sanguinolent pur, putându-se vorbi în asemenea situații de o adevărată ocluzie asociată cu o formă de hemoragie internă, fapt care conferă gravitate extremă afecțiunii. Importanța transsudației hemo-plasmatice peritoneale rezultate este concomitentă cu una intraluminală (spațiul III), care va antrena rapid tulburări ale circulației venoase.

Dacă pentru volvulusul segmentar, sensul torsiunii poate fi oricare, volvulusul subtotal urmăreşte aproape de fiecare dată sensul acelor de ceasornic. Gradul torsiunii poate depăşi 360 grade nefiind excepționale situațiile cu mai multe ture de spire (fig. 46.9) [3].

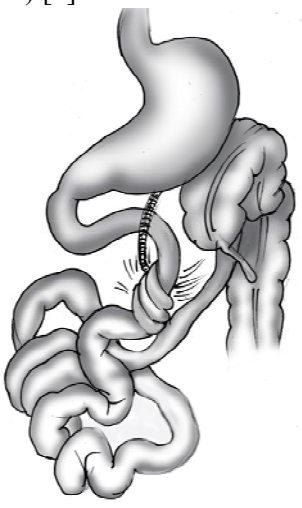


Figura 46.9. Volvulus de intestin subțire: torsiune ce depăşeşte 360 de grade.

Mai mult decât numărul turelor este important gradul stenozei şi al compresiunii pediculului vascular. Inițial va apărea congestia vasculară venoasă, cu modificarea culorii ansei de la roz spre albastru-violaceu, pentru ca apoi, odată cu afectarea şi a circulației arteriale, aspectul să

devină negricios, cu plăci depolisate, anunțând necroza iminentă urmată de perforație [4].

În paralel cu modificările peretelui intestinal, apar modificări ale mezenterului, în principal staza venoasă urmată de tromboze arteriale ireversibile. Intestinul din amonte apare dilatat şi aton şi în aval aplatizat. În cazul volvulusului subtotal apar doua zone de strangulare, una în porțiunea inițială şi alta în cea terminală a intestinului [5].

Din punct de vedere patogenic, trei elemente conferă gravitatea extremă a afecțiunii: hemoragia concomitentă, care duce la un profund dezechilibru hemodinamic, fenomenele toxice şi infecțioase generale şi peritoneale (în special cele datorate bacteriemiei cu germeni gram negativi şi anaerobi).

MANIFESTĂRI CLINICE

De obicei tabloul clinic este cel al unei ocluzii prin strangulare: debut brusc, durere vie, continuă, cu paloare, transpirații, tahicardie, stare de şoc, vărsături precoce, oprirea tranzitului pentru materii fecale şi gaze.

Simptomatologia volvulusului acut de intestin subțire este variabilă în funcție de lungimea porțiunii volvulate.

În formele cel mai frecvent întâlnite, sindromul ocluziv brutal instalat este anunțat de o durere foarte puternică, de obicei situată median profund, cu iradiere dorsală care obligă pacientul să adopte poziții antalgice în flexie. Intensitatea durerii nu cedează la nici un tratament, este permanentă şi persistentă. Vărsăturile apar precoce, inițial alimentare, iar apoi bilioase, urmate de tulburări de tranzit sub forma diareei în primele ore, datorită stimulării peristalticei din segmentele distale față de zona volvulată. Starea generală se alterează precoce, prezentând anxietate, agitație, tahicardie, febră 38 – 38,5 grade şi stare de şoc [6].

Alteori, simptomatologia este mai puțin specifică sau evidentă, evocând palid tabloul clinic prezentat.

Examenul obiectiv al abdomenului este dominat de prezența unui meteorism localizat periombilical sau în hemiabdomenul drept sau hipogastru, în funcție de localizarea anselor volvulate. Zona corespondentă volvulusului este în general hipersonoră la percuție în fazele precoce, pentru ca în fazele tardive sau în cazul prezentei lichidului în exces în ansele volvulate, zona sa fie mată la percuție, cu aspect pseudo-tumoral. Volvulusul poate evolua uneori cu semne de iritație peritoneală şi apariția „abdomenului de lemn"; alteori, în cazul volvulării unei anse jejunale, abdomenul poate fi plat, nedestins de volum, semnele volvulusului fiind cele ale unei ocluzii înalte [4, 7].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

EXAMENELE DE LABORATOR

- Sunt utile: hemograma, proteinemia, ionograma, uree, pH sanguin, rezerva alcalină;
- Leucocitoza este, de obicei, cu valori mari.

Diagnosticul este de regulă stabilit radiologic. *Radiografia abdominală simplă* (fără substanță de contrast) poate pune în evidență o imagine formată de un dublu nivel hidroaeric (ansa destinsă „în potcoavă"), pe fondul anselor jejunale dilatate sau nivele hidroaerice multiple, cu imagine de „tuburi de orgă" similară unei ocluzii cu etiologie neprecizată (fig. 46.10) [4, 7].

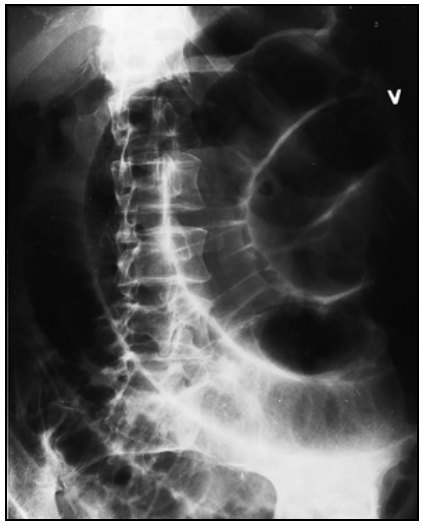


Figura 46.10. Volvulus de intestin subțire. Distensia gazoasă pare să determine rotația ansei în jurul mezenterului.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

1. Ileusul paralitic;
2. Pancreatita acută – formele atipice, cu distensie abdominală marcată. Pledează

pentru pancreatita acută: durerea „în bară", stare de şoc, hipotensiune arterială, amilazemia şi amilazuria, lipazemia;

3. Ulcerul perforat – prezentările tardive cu ileus dinamic. Antecedentele, febra, pneumoperitoneul susţin diagnosticul de ulcer perforat.
4. Apendicita acută la bătrâni – când predomină semne de ileus. Fac diferenţierea apărarea musculară în fosa iliacă dreaptă, febra.
5. Colecistite acute: sunt de regulă prezente antecedente de litiaza biliară, localizarea şi iradierea durerii, apărare musculară în hipocondrul drept.
6. Infarctul intestinal: apare la bolnavi cardiaci (fibrilaţie atrială), cu debut brusc, prezintă dureri abdominale difuze, sensibilitate generalizată (uneori apărare), melenă, oprirea incompletă a tranzitului intestinal [3, 6, 8].

EVOLUŢIA

În lipsa tratamentului, volvulusul duce la exitus prin necroza şi perforaţia ansei implicate, constituirea peritonitei şi în final şocul toxicoseptic cu insuficienţă multiplă de organe. În majoritatea cazurilor, decesul poate surveni în 72 ore.

Complicaţiile posibile sunt reprezentate de:

- tulburări hidroelectrolitice majore;
- insuficienta renală acută (hipovolemie, şoc);
- pneumonia de aspiraţie (sdr. Mendelson), mai ales postoperator precoce;
- peritonita: migrarea transparietală a germenilor, necroza parietală [6, 9].

TRATAMENT

Tratamentul medical încadrează şi susţine terapia chirurgicală, constând în corectarea tulburărilor umorale (hipovolemia, dezechilibrele hidroelectrolitice şi acidobazice), reducerea distensiei abdominale şi tratamentul bolilor asociate.

Pregătirea preoperatorie de urgenţă trebuie să asigure:

a. aspiraţie digestivă continuă: evacuează stomacul, reduce distensia intestinală, previne pneumonia de aspiraţie;

b. reechilibrarea volemică şi electrolitică
   - se folosesc glucoza 10%, SF, sol. Ringer lactat, substituenţi plasmatici, sânge;
   - aprecierea pierderilor/reuşitei reechilibrării se face clinic: controlul TA, pulsului, diurezei şi paraclinic: monitorizarea PVC, Ht, ionograma, pO_2 şi pCO_2 plasmatice.

c. reechilibrarea acido-bazică
   - în acidoza metabolică (mai frecventă) se administrează bicarbonat de sodiu;
   - în alcaloza metabolică (pierderi de suc gastric prin vărsături, însoţita de hipopotasemie) se administrează clorura de potasiu sau amoniu.

d. antibioterapie

e. oxigenoterapia

f. tratamentul bolilor asociate.

Unicul tratament acceptat este cel chirurgical. Odată ce se bănuieşte diagnosticul, intervenţia chirurgicală trebuie efectuată în cel mai scurt timp posibil, fiind o urgenţă extremă. Reechilibrarea trebuie sa fie de scurtă durată, având în vedere riscul crescut de necroză intestinală.

Prin celiotomie mediană se pot inspecta ansele, de obicei de culoare violacee, realizându-se excizia anselor volvulate. Prezenţa unei bride va obliga la secţionarea ei, urmată de devolvulare. Prezenţa unei alte cauze a volvularii – apendicita, diverticul Meckel, tumora – va trebui sancţionată specific [6].

Înainte de reintroducerea anselor în cavitate, se va verifica cu atenţie viabilitatea lor. În caz de dubiu se va realiza lavajul cu ser fiziologic cald şi infiltrarea mezenterului cu xilina 1%; în caz de recăpătarea aspectului normal şi reluare a motilităţii, ansele se vor reintroduce în cavitatea abdominală, în caz contrat se va realiza enterectomia segmentară.

Problemele ridicate de volvulusul total sau subtotal al intestinului subţire sunt complexe, legate în special de necesitatea enterectomiei cvasitotale care s-ar impune. Inexistenţa unui metru de ansă intestinala normală contraindică formal intervenţia.

În toate cazurile, îngrijirile postoperatorii riguroase sunt indispensabile şi constau în aspirație gastro-duodenală, antibioterapie, reanimare pe cale intravenoasă în funcție de bilanțul hidro-electrolitic [4, 8].

Tratamentul postoperator constă în:

- aspirație gastrică până la reluarea tranzitului intestinal;
- reechilibrare volemică susținută, electrolitică şi acidobazică;
- antibioterapie;
- tratamentul complicațiilor.

COMPLICAȚII POSTOPERATORII

1. Pulmonare: pneumonia de aspirație, embolii, bronhopneumonia, pleurezii (reprezintă 20–25% dintre cazuri);
2. Cardiovasculare: insuficiența cardiacă, aritmii, IMA, embolii şi tromboze arteriale, tromboflebite (8–10%);
3. Accidente vasculare cerebrale (4–5%);
4. Peritonitele, ocluziile intestinale postoperatorii precoce;
5. Şoc toxicoseptic ireversibil (cca 2–3%);
6. Complicații ale plăgii operatorii: hematoame, infecții, dehiscente, eviscerații (6–7%).

MORTALITATEA

- timpul scurs de la debut la prezentare este un factor determinant;
- valorile sunt de 10–20% în funcție de vârstă, bolile asociate [6].

BIBLIOGRAFIE

1. Souba W, Mitchell P, Fink MD: ACS Surgery: Principles and Practice, Chapter: Intestinal Obstruction, 2006 Edition, WebMD.
2. Nadrowski L., Paralytic ileus: recent advances în pathophysiology and management. Curr Surg 1983; 40:260.
3. Current Surgical Diagnostic and Treatment: Mc Graw-Hill, Twelfth Ed. 2006, Chapter 30, Small Intestine.
4. Sabiston Textbook of Surgery 17th ed. Elsevier Saunders, 2004.
5. Essential Surgery, third ed. Churchill Livingstone, 2002.
6. Ellis H. Pathology În: Intestinal obstruction. New York: Appleton-Century-Crofts, 1982:11.
7. Eskelinen M, Ikonen J, Liponen P. Contributions of history-taking, physical examination, and computer assistance to diagnose small bowel obstruction: a prospective study of 1,333 patients with acute abdominal pain. Scand J Gastroenterol 1994;29:715.
8. Welch JP. History, Bowel obstruction: differential diagnosis and clinical management. Philadelphia: WB Saunders, 1990:3.
9. Ballantyne GH., The meaning of ileus: its changing definition over three millennia. Am J Surg 1984;148:252.

J. PNEUMATOZA INTESTINALĂ

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

GENERALITĂȚI

Pneumatoza chistică intestinală este o afecțiune rară, caracterizată prin prezența a numeroase chisturi pline cu gaz situate în peretele intestinal şi/sau în peretele colonic. Chistele variază în mărime, putând fi microscopice, sau ajungând până la câțiva centimetri în diametru [1].

EPIDEMIOLOGIE

Distribuția este egală la femei şi bărbați, cu o uşoară predominanță pentru decadele 4–7. La nounăscuți, pneumatoza pare a fi secundară enterocolitei necrozante, apărând mai ales la imaturi şi la copiii care au suferit un traumatism la naştere, asociind ischemia intestinală, invazia bacteriană şi alimentația hiperosmolară [2].

Incidența penumatozei intestinale nu este cunoscută; este o afecțiune rară. Apare în aproximativ 80% din cazurile de enterocolită ulcero-necrotică la copil [3]

ETIOLOGIE

Pneumatoza poate fi *primară* (idiopatică 15% – de obicei cu localizare submucoasă şi limitată la nivelul colonului stang) sau *secundară* [1] (85% – subseroasă, cu localizare oriunde în tractul intestinal sau în mezenter). Cel mai frecvent este afectat jejunul, urmat de regiunea ileocecală şi de colon; pot fi afectate şi structuri extraintestinale precum mezenterul, peritoneul sau ligamentul falciform [3], sau, în general, orice segment al tubului digestiv, inclusiv esofagul sau rectul.

Pneumatoza secundară intestinală sau a colonului poate fi întâlnită în afecțiuni inflamatorii (boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică), obstructive, inchemiante sau infecțioase ale intestinului subțire, colagenoze şi boli de țesut conjunctiv, diverticulită, afecțiuni pulmonare cronice (astm, BPOC, bronşită cronică, fibroză pulmonară), enteropatia diabetică, leucemie acută, limfoame, AIDS, post-transplant (ficat, rinichi, măduvă), după terapia cu corticosteroizi sau chimioterapie, după anestezie cu protoxid de azot, substanțe corozive (formaldehida, acizi), iatrogen după endoscopie, montare ileostomă sau *by-pass* ileo-jejunal.

Sunt menționate corelații cu *ulcerul gastric sau duodenal, cancerul gastric, tuberculoză gastrică sau peritoneală, procese inflamatorii ale intestinului subțire, colonului sau apendicelui,* fară a se putea indica o legatură cauzală. Încercările de sistematizare din literatură corelează majoritatea cauzelor de penumatoză intestinală cu boala pulmonară cronic-obstructivă şi cu un status imunodeficitar sau cu prezența de gaze porto-mezenteric, dar mecanismul etiologic precis este necunoscut [1].

Asocierile nosologice ale pneumatozei intestinale pot fi grupate în 3 categorii: (1) necroza gastrointestinală, (2) afecțiuni gastrointestinale non-necrotice şi (3) afecțiuni pulmonare [4].

FIZIOPATOLOGIE

Formarea pseudochistelor este determinată de mai mulți factori, precum integritatea mucoasei, presiunea şi gazele intraluminale şi flora bacteriană.

Factorii favorizanți ai invaziei bacteriene intestinale pot fi afectarea mucoasei intestinale prin traumă, obstrucție, ischemie, inflamație sau creşterea permeabilității mucoasei de către corticosteroizi, substanțe sau afecțiuni imunosupresante, sau substanțe chemoterapice [1].

Sunt acceptate trei *teorii:*

- *teoria mecanică* ia în considerare proveniența pulmonară a gazului, care determină un emfizem mediastinal ce trece

apoi la seroasa peritoneală unde, prin reacția tisulară, formează chisturi gazoase. Se presupune apariția acestor formațiuni gazoase în urma bolilor obstructive, a biopsiilor sau leziunilor mucoasei intestinale, în care gazul sub presiune disecă peretele intestinal cu formarea chisturilor gazoase;

- *teoria inflamatorie* ia în considerare invazia tisulară de către bacterii care produc gaz, cu formare de chisturi gazoase în peretele intestinal; originea bacteriană a gazelor intrachistice este sugerată de concentrația ridicată de hidrogen din chiste;
- *teoria biochimică* consideră că acumularea de gaz în lumenul intestinal, produs prin fermentație, este absorbit sau difuzat în peretele intestinal.

Mecanismul sugerat pentru apariția penumatozei intestinale în imunosupresie şi terapia cu corticosteroizi este considerat a fi depleția plăcilor Peyer, ce conduce la modificări de structură ale peretelui intestinal, modificări agravate de infecția concomitentă. După transplant, reacția de hipesensibilitate întârziată tip IV mediată de limfocitele T citotoxice, Th1 şi macrofage, poate determina enterocolită şi pneumatoză chiar şi în absența necrozei.

Infecțiile cel mai frecvent asociate pneumatozei includ cytomegalovirus, rotavirus, *Clostridium difficile* şi enterocolita produsă de HIV [4].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Colonul este afectat mai ales în forma primară, iar intestinul în forma secundară. Aspectul macroscopic al chistelor gazoase este asemănător cu cel al limfangiomatozei chistice sau a chistelor hidatice. Pe secțiune, aspectul histologic este de fagure de miere. Peretele chistelor este subțire şi se rupe uşor, putând conduce spontan la pneumoperitoneu.

Colecțiile microveziculare (chiste de 10–100 nm în lamina propria) apar mai ales în pneumatoza intestinală primară, iar colecțiile liniare sau curviliniare paralele cu peretele intestinului apar în pneumatoza secundară [1].

TABLOU CLINIC

Pneumatoza intestinală primară este, de obicei, asimptomatică. Semnele şi simptomele prezentate de pacienții cu pneumatoză intestinală includ diaree, rectoragii, durere abdominală, distensie abdominală şi constipație, mai rar hematochezie. În cazul pacienților vârstnici, la nou-născuți sau imunosupresați, pneumatoza poate reprezenta o consecință a afecțiunii de bază, există riscul de necroză intestinală şi evoluția pacientului trebuie urmărită clinic, radiologic şi prin examene de laborator.

Complicațiile asociate cu pneumatoza intestinală apar în aproximativ 3% din pacienți şi includ volvulus, hemoragie, pneumoperitoneu şi perforație intestinală. Peritonita este rară, iar pneumatoza intestinală este una din cauzele rare de pneumoperitoneu steril [1].

DIAGNOSTIC

În general, *examenul obiectiv* este negativ. Uneori percuția abdominală poate releva un *timpanism* datorită aerului liber din peritoneu. *Matitatea hepatică poate dispărea* din cauza interpoziției colonului între diafragm şi ficat (sindrom Chilaiditi).

Examenul radiologic constată prezența chisturilor gazoase situate liniar sau limitat la un anumit segment de intestin. Uneori gazul poate pătrunde în mezenter, determinând o colecție gazoasă mare care se poate rupe şi determină pneumoperitoneu. Prezența gazului la nivelul venei porte presupune necroza şi infecția intestinală.

În general, diagnosticul de pneumatoză intestinală se pune pe aspectul radiologic, la radiografia abdominală simplă, remarcându-se chiste radiotransparente în peretele intestinal. Acestea trebuie diferențiate de colecțiile gazoase intraluminale. Aspectul radiografic este de colecții liniare, curviliniare sau grupate în ciorchini.

La *endoscopie* se pot vizualiza uneori chiste submucoase, când au un aspect similar polipilor.

La *examenul CT*, aspectul de pneumatoză poate fi simulat de colecții de gaz periferice intraluminale, dispuse în jurul materiilor fecale

sau substanței de contrast. Rareori, aspectul de pneumatoză intestinală poate fi simulat şi de ureterita emfizematoasă. Examenul CT şi radiografic cu substanță de contrast – bariu – poate fi folosit pentru confirmarea diagnosticului [5].

TRATAMENT

Majoritatea pacienților cu pneumatoză chistică intestinală nu au un tratament specific, exceptând pe cei cu pneumatoză primară, sau cei care prezintă complicații rare, precum hemoragie, volvulus produs de chist, pneumoperitoneu în tensiune. Prognosticul în pneumatoza intestinală este cel al afecțiunii de origine, în general pneumatoza se rezolvă spontan. Dacă se hotărăşte intervenția terapeutică, aceasta se va adresa bolii de bază. Localizarea colonică a bolii poate determina tenesme, sângerări, dureri; în acest caz pacienții vor fi internați şi tratați ca atare.

Tratamentul medical se referă la reducerea azotului din aerul inspirat, reducerea consumului de carbohidrați pentru a diminua producerea de H2. Tratamentul cu oxigen prin inhalarea prelungită de oxigen în concentrație mare reduce presiunea parțială a altor gaze în sânge, facilitând trecerea gazului din chist în țesuturile înconjurătoare.

Pentru pneumatoza recurentă se poate tenta tratamentul cu antibiotice, în încercarea de a reduce şi mai mult producția de gaz. Administrarea de oxigen hiperbaric de 2 1/2 atm, pentru 2,5 ore pe zi, timp de 2 sau 3 zile succesiv, are un rezultat bun. Acest tratament trebuie monitorizat pentru a nu determina fenomene de toxicitate la oxigen. Se obține astfel dispariția chisturilor.

Tratamentul chirurgical constă în rezecție intestinală pentru formele limitate sau în caz de ocluzie. Rezecția nu trebuie efectuată în pneumatoza descoperită întâmplător, dată fiind posibilitatea vindecării spontane. Prezența de gaz în circulația portală sau mezenterică este un semn radiologic constant în ischemia intestinală, putând recomanda rezecția intestinală, în caz de lipsă de răspuns la tratamentul medical.

Recurența după tratamentul medicamentos indică continuarea producției de gaz, în acest caz putându-se încerca control dietar suplimentar şi folosirea de agenți antibacterieni, precum metronidazol sau ampicilină [5].

BIBLIOGRAFIE

1. Goyal, S.K.M. 2005, Pneumatosis Intestinalis. eMedicine Volume.
2. Sabetay, C., Enterocolita ulcero-necrotică la copil, in Tratat de patologie chirurgicală, N. Angelescu, Editor. 2003, Editura Medicală: Bucureşti. p. 2706.
3. Evers, B.M., C.M.J. Townsend, and J.C. Thompson, Small Intestine, in Principles of Surgery, Schwartz, Editor. 1999 The McGraw-Hill Companies, Inc., Electronic Edition.
4. Evers, B.M.M.D., Small Bowel, Pneumatosis Intestinalis, in Sabiston Textbook of Surgery, 16th ed., Townsend, Editor., Digital Ed.
5. Andrew A. Shelton, M., Theodore R. Schrock, MD, & Mark Lane Welton, MD 30. Small Intestine, GAS CYSTS (Pneumatosis Cystoides Intestinalis) in Current Surgical Diagnosis and Treatment, G.M.D. Lawrence W. Way, Editor. 2003, McGraw-Hill/Appleton & Lange., 347-353.

K. TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

ISTORIC ŞI INCIDENȚĂ

Deşi intestinul subțire reprezintă 75 % din lungimea tubului digestiv şi aproape 90 % din suprafața mucoasă a acestuia, la nivelul său sunt situate doar 1 % din tumorile maligne şi până la 5 % din tumorile benigne digestive [1].

Prima mențiune privind o neoplazie la nivelul intestinului subțire a fost făcută în 1655 (Starr – Dockerty), iar recunoaşterea primului carcinom primitiv situat pe duoden a fost comunicată în 1746 de către Serginis Hamburger, urmat în 1761 de o altă observație aparținând lui Morgagni.

În 1883, Wesner comunică prima observație a unui leiomiosarcom intestinal, iar la scurt timp, în 1885, Flaxner realizează şi publică prima rezecție reuşită în cazul unei tumori de intestin subțire.

Un studiu aparținând lui Raiford, apărut în 1932, atrage atenția asupra unui aspect, confirmat ulterior în literatură, privind relativa imunitate a intestinului subțire față de procesul carcinogenetic.

Sunt de remarcat, în istoricul literaturii privind tumorile intestinului subțire, anii 1960 – 1970 când au apărut primele comunicări asupra diagnosticului arteriografic şi ulterior endoscopic al tumorilor de duoden şi intestin subțire.

Incidența neoplaziilor la nivelul intestinului subțire este bine cunoscută şi vine să reconfirme observațiile lui Raiford făcute în 1932.

Cancerul primitiv al intestinului subțire, în comparație cu cel locuind colonul, apare într-o frecvență de 40 până la 60 de ori mai rară în clinică, iar necroptic se pare că incidența este uşor mai mare, un studiu menționând 1/13, luând spre analiză aproape 29 000 de necropsii [2].

Faptul poate să reconfirme observația că, în timp ce tumorile maligne ale intestinului subțire, în evoluția lor produc complicații de tip hemoragic, ocluziv sau perforativ, care le fac decelabile în viață, tumorile benigne rămân adesea mute simptomatic, fiind intâmplător descoperite la necropsii.

ETIOPATOGENIE

Raritatea tumorilor la nivelul intestinului subțire face ca studiile privind incidența generală, regională sau națională a acestora să fie foarte rare.

Analiza observațiilor prezente în literatura destinată acestei patologii, arată că frecvența notabilă a neoplaziilor intestinale este percepută la nivelul porțiunii inițiale – duodeno-jejunale – a organului şi la cea terminală ileală [3].

Porțiunea mijlocie, cel mai bine reprezentată dimensional, pare a fi ocolită sau în orice caz mult mai rar locuită de formațiuni tumorale.

Epidemiologia modernă consideră că 70 – 80 % din cancerele apărute la om sunt produse de factori de mediu, tumorile maligne apărând în locurile din organism care vin în contact cu noxele exogene, direct sau indirect.

Pentru intestinul subțire, aceste noxe par a fi reprezentate într-o proporție apreciabilă de alimentația bogată în grăsimi şi carne.

Acțiunea carcinogenă pare a fi indirect legată de concentrația colesterolului şi a metaboliților acizilor biliari, precum şi a anumitor acizi graşi din lumenul intestinal, bănuiți a avea acțiune carcinogenă. S-au făcut legături şi între conținutul în grăsimi al alimentelor şi prezența şi componența florei intestinale, considerându-se că substanța carcinogenă finală s-ar forma ca urmare a metabolizării sub influența bacteriilor, a acizilor biliari şi ai produşilor de degradare a colesterolului [4].

În studiul cancerologic al tumorilor de intestin subțire au fost evidențiați *factori favorizanți ai procesul oncogen,* unii astăzi suficient de bine cunoscuți. Este vorba de: enteritele regionale, boala celiacă, deficitele imunitare, boala imunoproliferativă a intestinului subțire (IPSID), traumatismele şi iradierea anterioară pentru diferite neoplazii.

1. *Enteritele regionale* inflamatoare sunt adesea incriminate în apariția neoplasmelor intestinale. În prezent este admis potențialul de transformare malignă în evoluția la distanță a rectocolitei ulcero-hemoragice, colitei ulcerative şi a bolii Crohn, atât la nivel de intestin gros, cât şi la cel subțire, evident în proporții diferite.

În ceea ce priveşte mecanismul de dezvoltare a cancerului şi prezența bolii Crohn, au fost incriminate folosirea corticoizilor cu acțiune imunodepresivă folosiți în tratamentul bolii Crohn, by-pass-ul intestinal, în special prin acțiunea bacteriologică asupra mucoasei porțiunii de intestin subțire defuncționalizată, precum şi distrugerea mucoasei din enterita regională, altfel factor protectiv în condițiile acțiunii bacteriene asupra sărurilor biliare.

Displaziile şi metaplaziile mucoasei, survenite în colitele ulcerative şi boala Crohn, sunt considerate adevărate stări precanceroase [1, 5].

2. *Boala celiacă* este legată în ultimul timp de apariția limfoamelor intestinului subțire, în special la nivel jejunal, de tip non-Hodgkinian, mai ales la bărbați, în decadele 4 – 6 de viață, după evoluții îndelungate ale acesteia.

Cauzele asocierii ar putea fi favorizarea absorbției agenților carcinogeni şi reacția inflamatorie cronică din lamina proprie întâlnită în boala celiacă [6].

3. *Deficiențele imune* caracterizate prin hipogama-globulinemie par a sta la originea apariției limfoamelor non-Hodgkiniene intestinale. Situația este descrisă şi la bolnavii sub tratament imunosupresor, cei cu transplante de organe, limfoamele constituind 30 % din cancerele pe care le fac aceştia.

Hiperplazia nodulară limfoidă a intestinului subțire este semnalată adesea în condiții de hipogamaglobulinemie, atât la copii, cât şi la adulți, manifestată uneori prin hemoragii, invaginații sau ocluzii intestinale.

Bolnavii cu SIDA sunt adesea afectați de apariția limfoamelor intestinale [6, 7].

4. *Boala imunoproliferativă a intestinului subțire (IPSID)* caracterizată printr-un infiltrat difuz limfoplasmocitar al intestinului subțire, apărut în condițiile prezenței unei proteine cu lanțuri ά (ά C.P.) în serul bolnavilor cu limfom primitiv al intestinului subțire, poate evolua şi cu limfoame ale ganglionilor mezenterici [4].

5. *Traumatismele* intestinului subțire, urmate de intervenții chirurgicale reparatorii cu avivări şi suturi, sunt considerate de unii autori stând la originea apariției de leiomioame [2].

6. *Iradierea anterioară*, indicată în tratamentul unor neoplazii descoperite în copilărie, este considerată favorizantă în apariția unor alte cancere la vârsta adultă, rata de dezvoltare a unor leiomiosarcoame de intestin subțire fiind în unele studii de 4–5 ori mai mari decât la cei fără neoplasm în copilărie [8].

Relația între benign şi malign în tumorile intestinului subțire reprezintă un subiect de analiză, pornind de la relația dintre adenom şi adenocarcinom, adesea concomitent întâlnite, mai ales în cazul adenocarcinoamelor viloase ale intestinului.

Malignizarea polipilor adenomatoşi este mai frecventă în porțiunea terminală a intestinului şi proporțională cu dimensiunea şi numărul lor.

Implicarea factorului genetic în etiologia neoplasmului de intestin subțire este cert probată în cazul sindromului Peutz-Jeghers, caracterizat prin apariția de polipi hamartomatoşi intestinali cu lentiginoză cutanată cu transmitere ereditară, putând, în anumite situații, evolua către malignizare.

În aceeaşi ordine de idei, sunt cunoscute numeroase sindroame caracterizate prin apariția de polipoze intestinale asociate altor determinări organice, cu implicare de factori genetici, având orientări evolutive către malignizare (polipoza juvenilă, sindromul Gardner, Cronkhite – Canada, Carter – Horsley – Hughes şi altele).

Prezența cancerelor sincrone sau metacrone în cancerul intestinului subțire este adesea întâlnită în literatură, precum frecvent este întâlnită coexistenta unor tumori benigne intestinale cu tumori maligne cu altă localizare digestivă sau în alte organe [2, 9].

Tumorile neoplazice multicentrice intestinale au fost şi ele semnalate, mai ales în combinația limfom – carcinoid, fiind considerate o reală epuizare a resurselor imunitare ale organismului.

În concluzia tuturor acestor date privind etio-patogenia neoplaziilor intestinale, un fapt rămâne

remarcabil: puterea de apărare a mucoasei şi peretelui intestinului subțire la agresiunea oncogenică.

Până şi în cazurile neoplasmelor de bont gastric apărute pe montaje gastro-jejunale, când tumora se dezvoltă la nivelul anastomozei, porțiunea ei jejunală rămâne indemnă de leziune, în cele mai multe cazuri.

Tot în ideea rezistenței mucoasei intestinale față de agenții carcinogeni, cred că pot fi luați în discuție fluiditatea conținutului intestinal, relativa lui sterilitate, rapiditatea tranzitului, populația bacteriană limitată, marea bogație limfatică, producția mare de IgA, precum şi dezvoltarea embriologică tardivă a intestinului subțire, care toate ar evita dezvoltarea de țesut atipic la acest nivel [4].

TUMORILE DUODENULUI

Localizarea duodenală a neoplaziilor păstrează frecvența scăzută pe care o au aceste leziuni pe intestinul subțire, însă frecvența lor este comparabilă cu cea de la nivelul ileonului terminal.

TUMORILE BENIGNE

Sunt situate cel mai frecvent pe porțiunea inițială a duodenului, spre deosebire de cele maligne care s-ar situa pe porțiunea sa terminală. Originea lor urmăreşte țesuturile din care se pot dezvolta.

ANATOMOPATOLOGIE

Sunt recunoscute, în funcție de țesutul de origine, următoarele neoplazii benigne:

Țesut de origine	Tumori benigne
Mucoasa duodenală	Adenom tubular Adenom vilos (hamartom) Polip juvenil Polip Peutz-Jeghers
Țesut muscular	Leiomiom
Țesut limfoid	Pseudolimfom
Țesut nervos	Neurofibrom
Țesut conjuctiv	Fibrom
Țesut adipos	Lipom
Țesut vascular	Hemangiom Limfangiom

Cele mai frecvente tumori benigne duodenale sunt adenomul, leiomiomul şi lipomul [3].

MANIFESTĂRI CLINICE

Tumorile duodenale benigne sunt mai ades lipsite de simptome specifice. Disconfortul digestiv manifestat prin dureri epigastrice adesea calmate de antiacide, balonările şi eructațiile nu fac decât să îndepărteze diagnosticul de certitudine al leziunii [7].

În unele situații însă, ele pot fi cauza unor simptome zgomotoase. Hemoragia digestivă, ocluzia de tip înalt, obstructiv de regulă sau icterul mecanic în cazul celor situate periampular, sunt principalele urmări ale existenței complicațiilor acestor formațiuni [5].

De cele mai multe ori, şi în aceste situații, tumorile duodenale benigne sunt descoperiri intraoperatorii, adevărate surprize chirurgicale şi mai ales histopatologice.

Sindromul hemoragic este în orice caz mai frecvent semnalat decât cel ocluziv şi mai prezent în localizările distale [6].

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenul radiologic

Aspectul la examenul cu substanță de contrast (bariu/gastrografin) este al defectului de umplere bine delimitat, cu lizereu mucos păstrat (fig. 46.11). Prin duodenografie hipotonă realizată prin introducerea în duoden, cu ajutorul unei sonde nazo-gastrice, de substanțe ce produc staza duodenală (glucagon), pot fi decelate aspecte de finețe ale leziunilor.

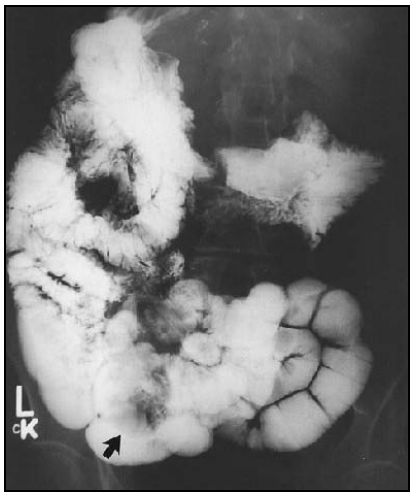


Figura 46.11. Masă tumorală sferică ce comprimă şi deplasează intestinul subțire în cadranul inferior stâng.

Examenul endoscopic

Este superior celui radiologic datorită posibilității vizualizării directe, cât mai ales prelevării de țesut în vederea examenelor histopatologice. Este considerat „standardul de aur" pentru leziunile situate la nivelul D1 şi porțiunii inițiale a D2, limitele metodei fiind legate de tumorile localizate distal (fig. 46.12). Apelarea la metode moderne (tehnica de „*push endosopy*", sonde de enteroscopie), permit diagnosticarea endoscopică a leziunilor din porțiunile a treia şi a patra ale duodenului. Ecoendoscopia permite aprecierea extensiei parietale a tumorilor.

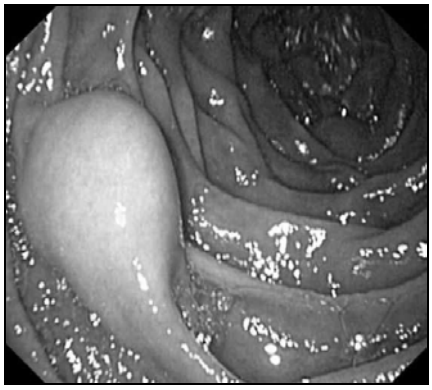


Figura 46.12. Tumoră benignă submucoasă la nivelul duodenului descendent – aspect endoscopic.

Arteriografia

Este rezervată doar leziunilor hemoragice (cu debit convenabil) şi indicația este limitată de utilizarea examinărilor radiologice şi endoscopice.

Ecografia abdominală, tomografia computerizată, IRM

Sunt utile în cazul tumorilor voluminoase, în aprecierea extensiei şi a diseminărilor limfatice şi la distanță (metastaze) [10].

FORME ANATOMO-CLINICE

Tumorile epiteliale

a. *Adenomul glandelor Brunner* este cea mai frecventă formă de neoplazie benignă a duodenului, întâlnindu-se în 10 % din tumorile duodenale.

Sunt situate cel mai frecvent la nivelul porțiunii intâi a duodenului, de regulă pediculate, rar sesile, comportându-se clinic asemănător ulcerului duodenal hemoragic.

b. *Adenomul vilos* apare în literatură într-o frecvență de 1 % în raport cu celelalte tumori duodenale benigne, situat de regulă pe porțiunea a doua a duodenului, mai frecvent sesil, cu caracter hemoragic.

Malignizarea lui reprezintă cauza de explorare atentă histopatologică a întregii mase tumorale excizate endoscopic, sau, în caz de complicații hemoragice sau ocluzive, pe cale deschisă, considerându-se tumora benignă cu cel mai ridicat potențial de malignizare.

Comportamentul simptomatic al adenomului vilos este de regulă mai bine reprezentat decât al altor variante de tumori benigne duodenale, exprimat prin episoade hemoragice cronice sau acute, sindroame ocluzive sau icterice, în dezvoltările peripapilare [3, 5].

Lipomul

Reprezintă procentual 8–20 % din tumorile benigne ale tubului digestiv, iar situarea lui duodenală a fost semnalată la nivelul porțiunii a doua, fie în varianta submucoasă (cu frecvența cea mai mare), fie în cea subseroasă.

Sunt semnalate şi localizări multiple, dar în toate cazurile mucoasa ce le acoperă este normală sau atrofică, iar uneori au tendința la dezvoltare pediculată.

Din punct de vedere simptomatic, tumora respectă regula tăcerii, descoperirea radiologică sau intraoperatorie fiind rar urmarea unei simptomatologii de regulă dureroasă [4].

Leiomiomul

Reprezintă, ca şi celelalte tumori benigne duodenale, o raritate, dar în comparație cu formele anatomopatologice ale acestora literatura le plasează ca frecvență alături de adenoamele glandelor Brunner.

Localizarea cea mai frecventă este pe D1, fie submucos, acoperite de mucoasă normala sau atrofică, fie subseros sau intramural.

Originea lor este de regulă musculară, posibil din „*muscularis mucosae*", sau din „*muscularis propria*", sau după unii autori din celulele musculare netede ale vaselor parietale.

Mutismul simptomatic reprezintă regula, iar exprimarea clinică în caz de dezvoltare a volumului sau ulcerării, este similară celorlalte formaţiuni tumorale benigne duodenale: hemoragică, ocluzivă sau cu obstrucţie canalară/ papilară hepatică şi icter [1, 6].

Tumorile neurogene

Schwanoamele cu localizare duodenală sunt considerate a reprezenta 5 % din totalitatea tumorilor duodenale benigne, putându-se asocia cu neurofibromatoza digestivă sau cu cea generalizată (boala von Rechlinghausen) [3].

Volumul lor nu depaşeşte de regulă 2 cm în diametru, dar sunt citate şi forme palpabile cu manifestare clinică stenozantă sau hemoragică.

Şi pentru aceste variante histopatologice simptomatologia este dominată de durere, hemoragie şi stenoză.

TUMORILE MALIGNE

Este cunoscută frecvenţa redusă a acestor tipuri de tumori intestinale, literatura plasându-le în jurul procentului de 0,3 din totalul neoplaziilor gastro-intestinale.

Statistic, sexul masculin este mai frecvent afectat, iar porţiunea a doua a duodenului este sediul predilect al acestora.

Din punct de vedere anatomopatologic, forma cea mai frecventă o reprezintă adenocarcinomul, urmat de limfoame, leiomiosarcom şi carcinoidul intestinal.

Simptomatologia îmbracă forme ocluzive, hemoragice şi icterice, aspectul important fiind lipsa de specificitate a suferinţei.

Este recunoscută asocierea dintre icter şi pierderile sangvine, în special pentru localizările periampulare ale leziunilor.

Examenele radiologic şi *endoscopic* sunt de asemenea puţin relevante pentru precizări diagnostice, fie din cauza rarităţii leziunilor, fie adeseori din cauza confundărilor diagnostice cu leziuni benigne ulceroase mute, mai frecvente şi foarte asemănătoare clinic şi morfologic [5].

Leziunile ulceroase duodenale cu evoluţie îndelungată, leziunile papilare sau tumorile pancreatice cu invazii în vecinătate sunt tot atâtea prilejuri de confuzii diagnostice, chiar şi intraoperatorii, care în fapt dictează atitudini chirurgicale diferite, de la lipsa de atitudine, la sacrificii tisulare întinse şi dificile, greu de decis de către operatori şi la fel de greu de suportat de bolnav.

Duodenopancreatectomia cefalică însoţită uneori de atitudini reparatorii vizând reperele venoase portale vecine, sunt atitudinile cele mai remarcate în literatură, atunci când certitudinea anatomopatologică bioptică dirijează către un abord chirurgical al unei tumori maligne descoperite la nivel duodenal.

Derivaţiile paleative bilio-digestive sau gastro-intestinale oferă un confort ulterior relativ bolnavului, supravieţuirea dincolo de un an fiind o raritate.

De fapt, adenocarcinomul duodenal este un neoplasm limfofil, invadând mai intâi ganglionii locoregionali, apoi ficatul şi mai târziu plămânul, metastazele generale fiind rare [6].

Între paleativ şi radical în chirurgia acestor leziuni, rezultatele din literatură nu par a înclina balanţa pentru una sau alta din atitudini, iar tratamentele adjuvante chimio- sau radioterapice aduc argumente neconvingătoare pentru supravie-ţuirea bolnavilor dincolo de 12 luni, indiferent de opţiunea chirurgicală adoptată.

Totuşi, literatura notează supravieţuirea globală la 5 ani în proporţie de 20% atunci când este posibilă duodenopancreatectomia cefalică în tumorile maligne ale duodenului diagnosticate înaintea hemoragiei sau extensiei limfatice dovedite, hepatică sau pulmonară.

FORME ANATOMO-CLINICE

Leiomiosarcomul

Leiomiosarcomul duodenal se manifestă clinic adesea sub forma unor tumori voluminoase, dezvoltate preferenţial extraluminal, greu de diagnosticat în faze chirurgicale, atât radiologic, cât şi endoscopic, cu rezolvări chirurgicale asemănătoare adenocarcinoamelor (duodenopan-createctomie), cu prognostice la fel de pesimiste, la care tratamentul adjuvant încurajator pare a fi combinaţia chimioterapică ciclofosfamidă – vincristină – adriamicină – actinomicină.

Limfomul

Limfomul cu localizare duodenală are aceeaşi simptomatologie nespecifică asemănătoare celorlalte forme maligne cu aceeaşi localizare, iar evoluţia lui tardivă îmbraca forme hemoragice sau stenotice.

Singurul lucru decelabil radiologic rămâne stenoza digestivă, iar evolutiv se remarcă extensia rapidă a bolii, în care terapia chirurgicală radicală rămâne excepţională.

Derivaţia gastro-jejunală, urmată de radioterapie, pare a fi atitudinea optimă, cu atât mai mult cu cât exereza chirurgicală este rareori posibilă.

Prognosticul, în oricare din situaţiile enunţate, rămâne sumbru, supravieţuirea fiind apreciată la 2 ani pentru aproape jumătate din subiecţii diagnosticaţi şi trataţi [4].

Carcinoidul

Carcinoidul localizat duodenal este o raritate, prezenţa celulelor Kultchintzki secretante de serotonină oferind un comportament endocrin care nu se deosebeşte cu nimic de celelalte localizări intestinale.

Şi pentru această variantă tumorală tratamentul rămâne chirurgical când depistarea este realizată în timp util [11].

TUMORILE UNGHIULUI DUODENO-JEJUNAL

Localizarea unor formaţiuni tumorale la nivelul unghiului duodeno-jejunal poate fi subiectul unui capitol aparte în cadrul tumorilor intestinului subţire, datorită unor aspecte anatomo-clinice particulare ale zonei.

Este cunoscută dificultatea diagnosticului tumorilor intestinului subţire, dar pentru cele situate la nivelul unghiului duodeno-jejunal devine extremă.

Uneori, o explorare intraoperatorie superficială este suficientă pentru recunoaşterea unor leziuni tumorale ocupând zona.

Aspectele clinice cele mai relevante pentru aceste localizări sunt sindroamele ocluzive şi cele hemoragice datorate caracterelor vegetante sau infiltrative pe care le au tumorile unghiului.

Caracterele particulare ale distribuţiei limfatice a zonei, cu traseu foarte scurt până la staţia centrală retropancreatică, fac adeseori imposibilă exereza radical oncologică a tumorilor.

DIAGNOSTIC PREOPERATOR

Este dificil. Nici explorările radiologice şi nici chiar cele endoscopice nu oferă certitudini diagnostice.

Computer tomograful, ajutat de substanţe de contrast, poate orienta astăzi mai corect diagnosticul acestor localizări tumorale.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Intraoperator al tumorilor unghiului duodeno-jejunal trebuie făcut cu tumorile mezenterice sau cu cele retroperitoneale.

TRATAMENT

Tratamentul rămâne exclusiv chirurgical.

Dacă pentru tumora benignă a cărui diagnostic de certitudine este dificil de exprimat, tumorectomia sau rezecţia unghiului duodeno-jejunal cu anastomoza termino-terminală este o atitudine operatorie corectă, tumorii maligne trebuie să-i oferim o atenţie specială.

În situaţia unei tumori în stadiu avansat, simpla derivaţie gastro-enterală poate fi atitudinea de elecţie. Pentru tumorile rezecabile, rezecabilitate indusă de o corectă interpretare a examenelor radiologice, computer tomografice, sau a rezonanţei magnetice nucleare, precizând raporturile tumorii cu reperele vasculare arteriale sau venoase de vecinătate, indicaţia terapeutică chirurgicală impune o atitudine şi o tehnicitate chirurgicală deosebită.

Exereza largă cu mobilizarea unghiului duodeno-jejunal şi descrucişarea de vasele mezenterice, care ajută la o rezecţie a unui teritoriu enteral de minim 3–4 cm de o parte şi de alta a tumorii şi realizarea ulterioară a unei anastomoze duodeno-enterală rămân premize obligatorii ale unui tratament corect. *Tratamentul adjuvant* radio- şi chimioterapic rămâne asemănător celorlalte tumori ale intestinului subţire [1, 2, 4].

TUMORILE JEJUNO-ILEONULUI

Caracterele principale ale tumorilor jejuno-ileonului ar putea fi sintetizate astfel: rare, greu de diagnosticat, prognoze nefavorabile şi localizare la extremităţile intestinului.

Dacă aceste caracteristici sunt valabile atât pentru tumorile benigne, cât şi pentru cele maligne, câteva elemente clinico-evolutive le pot totuşi diferenţia.

Raritatea lor reală este şi mai accentuată de faptul că mai mult de jumătate din tumorile benigne evoluează total asimptomatic, fiind descoperite întâmplător chirurgical sau necroptic.

MANIFESTĂRI CLINICE

Diagnosticul este dificil, deoarece practic nu există niciun simptom specific tumorii de intestin subţire, pe de o parte, iar pe de altă parte, majoritatea simptomelor sunt comune tumorilor maligne şi benigne, precum şi numeroaselor afecţiuni inflamatorii acute sau cronice.

Cele mai frecvente acuze sunt: semne de obstrucţie intestinală, hemoragia digestivă, formaţiune tumorală palpabilă sau perforaţia, iar clinica iniţială este mascată de prezenţa durerilor periombilicale, tulburări dispeptice, alternanţa diareei cu constipaţia. Un element distinctiv al celor două tipuri de tumori l-ar reprezenta evoluţia în timp – lungă şi fara modificări ale stării generale pentru cele benigne, mai scurtă şi cu o evidentă deteriorare a stării generale prin impregnare neoplazică pentru neoplaziile maligne.

Tumorile maligne de intestin evoluează adesea cu scădere marcată în greutate, în limfoame mergând până la caşexie, iar debutul acut cu perforaţie şi peritonită, ocluzie prin obstrucţie sau volvulare, hemoragie digestivă gravă sunt frecvent semnalate în literatură.

Când sunt palpabile, tumorile sunt în general mobile, relativ bine delimitate, de consistenţă crescută şi doar în evoluţia tardivă, când infiltrează peritoneul parietal, pot deveni fixe, conducând la erori diagnostice fie cu tumori parietale, fie retroperitoneale.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Este la fel de sărac în examene specifice.

În contextul unei suferinţe clinice de tipul celei prezentate, apariţia anemiei şi căutarea şi descoperirea hemoragiilor oculte reprezintă un semnal pentru suspicionarea unei neoplazii enterale.

Asocierea acestora cu o fosfatază alcalină crescută, cu prezenţa antigenului carcino-embrionar şi a alfa fetoproteinei pot sugera existenţa tumorii enterale.

Toate aceste semne clinice şi de laborator trebuie să conducă la *studiul radiologic* al intestinului prin tranzit baritat.

O apreciere generală ar putea fi de la început făcută şi anume că valoarea examenului scade pe măsură ce tumora este localizată mai distal la nivelul ileonului.

Imaginea tipică este cea a unei lacune marginale sau centrală fără întreruperea sau alterarea pasajului enteral prin abolirea contracţiilor peristaltice ale organului. În cazul formaţiunilor parţial obstructive, dilatarea anselor în amonte, imaginile hidroaerice enterale, aspectul de invaginaţie la diferite niveluri, sunt elemente ale examenului radiologic suficiente pentru o explorare chirurgicală, chiar în absenţa unui diagnostic cert.

Enteroclazisul (infuzia continuă cu bariu diluat prin intubare distal de ligamentul Treitz) atinge o acurateţe de până la 90% în diagnosticul leziunilor intestinale.

Utilizarea *arteriografiei* ar putea fi benefică în cazul unor tumori evoluând cu hemoragie digestivă, extravazarea substanţei de contrast fiind evidentă la sângerări ce depăşesc 1–2 ml/minut.

Endoscopia poate fi utilă pentru depistarea unor tumori dezvoltate în apropierea unghiului Treitz. Capsula enterosopică, metodă actuală ce este perfecţionată continuu, reprezintă o speranţă în creşterea acurateţei diagnostice.

Ecografia poate aduce informaţii utile în cazul tumorilor voluminoase, precizând natura lor chistică sau solidă, sediul şi dimensiunea tumorii. Prezenţa sau absenţa metastazelor, depistarea stazei în intestinul din amonte faţă de tumoare, sau a ascitei libere în cavitatea abdominală, reprezintă elemente utile pentru diagnostic ale examenului ecografic.

Tomografia computerizată poate confirma examenul ecografic, din păcate fără prea multe alte elemente de susţinere a diagnosticului.

Evoluția unei simptomatologii digestive nespecifice cu sindroame subocluzive tranzitorii şi repetate de-a lungul unui an calendaristic, mai ales la bolnavii fără antecedente operatorii abdominale, ar putea autoriza *laparotomia exploratorie,* decizie altfel dificil de luat de chirurg şi greu acceptată de bolnav.

Diagnosticul histopatologic este unicul în măsură să stabilească natura neoplaziei, evident după exereză. Tumorile benigne pot îmbraca diverse aspecte, dar de la început se poate enunța raritatea fibroamelor şi leiomioamelor intestinului subțire [5, 6, 7, 10].

TUMORILE BENIGNE

Clinica lor este discretă şi fără specificitate, cu uşoare dureri periombilicale, tulburări dispeptice, elemente sugerând sindromul König, alternanța diaree – constipație. Examenul radiologic, deşi dificil, este indispensabil, depistând la tranzitul baritat imaginea lacunei marginale sau centrale. Aceste tumori sunt cel mai adesea mute clinic până la apariția accidentului evolutiv (hemoragie, peritonită prin perforație, ocluzie intestinală prin invaginație sau volvulus).

FORME ANATOMO-CLINICE

Lipomul – situat cu predilecție pe ileonul terminal, adesea sesil.

Schwanomul – poate fi descoperit radiologic sub forma unei lacune cu centrul opac, ombilicat.

Angiomul – dificil de identificat, exprimându-se prin hemoragii recidivante, poate fi prezent sub forma leziunii unice sau a angiomatozei difuze. Examenul de referință este reprezentat de arteriografie.

Endometrioza – este rară, localizată în principal pe ileonul terminal, cu hemoragii intestinale apărând în timpul ciclului menstrual evocând diagnosticul.

Polipii intestinali unici sau izolați sunt adesea adenoame fara nici o manifestare clinică. Pot fi asociați cu polipoza gastrică sau colonică, iar existența unei hiperpigmentări peribucale poate sugera sindromul Peutz-Jagers. Hemoragia digestivă poate fi frecventă, dar degenerarea malignă este excepțională [3, 4].

TUMORILE MALIGNE

Sarcoamele se observă mai frecvent la copil şi adultul tânăr. Sunt cele mai frecvente tumori maligne ale jejuno-ileonului, leziunea este de obicei unică, dar adeseori nu este decât un element al unei sarcomatoze difuze. Macroscopic, se pot evidenția trei aspecte:

- forme polipoide cu dezvoltare intraluminală;
- forme tubulare, infiltrând peretele intestinal pe o lungime de 10–15 cm, fapt ce-i conferă aspectul unui tub rigid cu lumen stenozat şi mucoasa intactă;
- forme diverticulare, realizând o tumoră voluminoasă cu dilatații ale lumenului şi distrugeri ale mucoasei.

Din punct de vedere al originii tumorii, se disting două grupuri:

1. *Sarcoamele seriei limfatice* (limfo- şi reticulosarcoame), cele mai frecvente localizate preferențial pe ileonul terminal, evoluând adesea spre cec cu atingere ganglionară frecventă, dar cu metastaze peritoneale şi viscerale rare şi tardive.
2. *Sarcoamele cu origine în tunica musculară* (leiomiosarcoamele), mai rare şi localizate mai frecvent pe jejun. Ele pot atinge dimensiuni considerabile, invadând rar ganglionii, dar cu metastazare hematogenă frecventă mai ales în ficat.

Din punct de vedere clinic, este rară descoperirea unui sarcom în cadrul unei stenoze intestinale; cel mai frecvent bolnavul se prezintă pentru diaree rebelă, dureri abdominale cu localizare precisă, alterarea stării generale cu febră şi anemie. Adeseori, semnul revelator poate fi o hemoragie, o peritonită acută prin perforație sau o tumoră palpabilă, mobilă [6].

Radiologia poate evidenția tumora sau o stenozare a lumenului ileal. Rigiditatea este semnul tardiv în evoluția sarcomului, când poate fi pusă în evidență şi dispariția pliurilor mucoasei.

Evoluția sarcomului intestinului subțire este variabilă de la acută, rapid caşectizantă, la lentă. Tratamentul este chirurgical, cu rezecții largi şi limfadenectomie satelită. Când sediul tumorii este ileonul terminal, trebuie practicată ileo-hemicolectomia dreaptă, iar pentru sediile înalte jejunale duodeno-jejunectomie cu descrucişare mezenterică şi evidare ganglionară.

Tratamentul limfosarcoamelor trebuie completat cu radioterapie externă, dată fiind sensibilitatea acestora [2].

Epitelioamele apar la vârste mai înaintate, cu un maximum între 50 şi 70 ani şi sunt localizate în aproximativ 50% din cazuri pe prima ansă jejunală, în vecinătatea unghiului duodenojejunal; localizări mai rare sunt în proximitatea valvulei ileo-cecale. Tumora este în general de dimensiuni mici, stenozantă, cu ulceraţia mucoasei supaiacente. Metastazele sunt rare, invadarea ganglionară realizându-se tardiv.

De regulă silenţioase clinic, epitelioamele de intestin subţire sunt descoperite frecvent cu ocazia complicaţiilor acute – ocluzii, perforaţii, hemoragii – a căror evoluţie, răsunet radiologic şi exprimare clinică sunt diferite în funcţie de localizarea tumorii – duodeno-jejunală sau ileală terminală.

Prognosticul epitelioamelor intestinale este relativ favorabil, cu 25% supravieţuire la 5 ani după tratamentul chirurgical [3].

Cancerele metastatice ale intestinului subţire pot fi întâlnite în contextul unor tumori genitale, gastrice sau al melanomului malign. Tipică pentru aceste forme de cancer este localizarea lor pe marginea mezostenică a intestinului. Leziunea poate fi unică sau multiplă, putând evolua către stenoză.

Prognosticul este foarte nefavorabil, mai ales în cazul apariţiei carcinomatozei peritoneale terţiare sau fenomene ocluzive recidivante.

Tumorile carcinoide sunt tumori cromafine şi argentafine, derivând din celule provenite din creasta neurală. Sunt localizate în submucoasa peretelui intestinal, de talie mică, în general sesile, fără ulceraţia mucoasei. Pot fi multiple şi au caracteristic cudarea intestinului datorită retracţiei mezenterului la nivelul tumorii. Frecvent dezvoltă adenopatii.

Se descriu două varietăţi:

1. *tumori nesecretante*, benigne, mult timp necunoscute, frecvent descoperite în cursul unui sindrom obstructiv progresiv.
2. *tumorile secretante*, maligne, care se caracterizează prin prezenţa metastazelor hepatice precoce, evoluând cu un sindrom ce prezintă patru componente specifice:
   a) semne abdominale: dureri intermitente, sindrom König, diaree abundentă în crize periodice, ducând la scădere ponderală progresivă şi severă;
   b) sindromul vasomotor, al cărui element caracteristic este „*flush*-ul”, reprezentat de congestia bruscă a tegumentelor feţei şi toracelui anterior, postprandial, cu resimţirea unei senzaţii de căldură şi a unei stări de slăbiciune cu dispnee de tip astmatiform, lipotimie şi hipotensiune. Criza durează câteva minute, putându-se repeta în cadrul aceleiaşi zile. Adesea *flush*-ul se însoţeşte de diaree şi apare frecvent în contextul metastazelor hepatice (25%);
   c) sindromul cardiac cu leziuni ale cavităţilor drepte, cu stenoze ale valvelor pulmonară şi tricuspidă, cu decompensare tardivă;
   d) sindromul biologic caracterizat prin creşterea serotoninei în sângele circulant şi a metabolitului său, acidul 5-hidroxi-indolacetic dozat în urină [2, 3].

Evoluţia tumorilor carcinoide, chiar secretante, este lentă, putând evolua câţiva ani până la apariţia manifestărilor vasomotorii.

Tratamentul este dublu – chirurgical – excizia tumorii prin rezecţie intestinală – şi medical – vizând combaterea efectelor serotoninei prin administrarea de clorpromazină şi un regim care să excludă aportul crescut de triptofan.

TRATAMENT

În terapia tumorilor intestinului subţire, tratamentul chirurgical reprezintă opţiunea frecventă şi eficace, completată de procedurile adjuvante oncologice în cazul tumorilor maligne – radio- şi chimioterapie. Tratamentul chirurgical este aplicat tuturor formelor de tumori ale intestinului subţire.

Pentru tumorile benigne variază de la excizia tumorală prin enterotomie, urmată de enterorafie şi până la enterectomia unei sau unor porţiuni de intestin gazdă a formaţiunilor tumorale [5].

În cazul tumorile maligne, rezecţia enterală după principii oncologice, ceea ce presupune rezecţia a cel puţin 10 cm de intestin sănătos de-o parte şi alta a porţiunii purtătoare a neoplaziei maligne, asociată unei ablaţii largi a mezenterului adiacent, devine indicaţia terapeutică de urmat.

Excizia mezenterului poate fi o procedură dificilă în cazul invadării sale tumorale, având în vedere prezența vaselor mari din baza sa, situație în care se impune disecția şi evaluarea acestora cu hotărârea ulterioară a rezecabilității [6].

Refacerea continuității enterale termino-terminal sau într-o variantă laterală este procedura obişnuită.

Atitudinea chirurgicală în tumorile maligne ale intestinului este recunoscută pentru radicalitatea oncologică îndoielnică. Faptul se datorează drenajului direct al limfei de la tumoră la ganglionii situați de-a lungul vaselor mezenterice, traversând un mezou scurt şi adesea infiltrat şi de la acest nivel către stația centrală situată la originea arterei mezenterică superioară.

În acest fel, tumorile maligne enterale sunt rapid metastazante în stațiile centrale, iar excizia ganglionară întâmpină adesea dificultăți majore. Cu toate acestea, în cazurile cu invazii locoregionale evidente şi manifeste este recomandată exereza paleativă, acest tip de atitudine asigurând o supraviețuire mai lungă şi un confort superior.

Radioterapia este puțin utilizată în terapia adjuvantă a neoplasmelor enterale, limfoamele părând a fi cel mai sensibile la iradiere.

Chimioterapia pare şi ea puțin eficientă, cu excepția limfoamelor în cazul cărora eficiența este mai mare [2, 4].

PROGNOSTIC

O apreciere generală asupra prognosticului postterapeutic a tumorilor maligne de intestin subțire pare a fi egal ca speranță pentru intervenția chirurgicală, ca unic element terapeutic, cu combinația dintre radio- şi chimioterapia.

În ceea ce priveşte tipul histologic, adenocarcinomul este cel care are prognosticul cel mai nefavorabil în comparație cu carcinoidul şi limfoamele, care au un prognostic mai optimist.

Supraviețuirea este de regulă situată la nivelul unui an şi numai în 15 – 20% din cazuri putem găsi supraviețuitori la 5 ani [4].

BIBLIOGRAFIE

1. Souba W, Mitchell P, Fink MD: ACS Surgery: Principles and Practice, WebMD, 2006 Ed.
2. Reiner MA. Primary malignant neoplasms of the small bowel. Mount Sinai Journal of Medicine 1976; 43: 274–280.
3. Angelescu N., Tratat de patologie chirurgicală, Ed. Medicală, Bucureşti 2003, 1578-1593.
4. Studley JGN, Williamson RCN., Small bowel tumours. Surgery (Oxford) 1991; 95: 2263–2267.
5. Townsend, Sabiston Textbook of Surgery 17th ed. Elsevier Saunders, 2004, 1335-1363.
6. Essential Surgery, third ed. Churchill Livingstone, 2002.
7. York, NY: McGraw-Hill Inc; 1999: 1247-1249;
8. Schwartz, Seymour – seventh ed. Versiunea în limba română Ed. Teora 2005.
9. Mark B, Small Intestine. În: Seymour I, Schwartz G, eds. Principles of Surgery. New Mc Graw-Hill: Current Surgical Diagnostic and Treatment, Twelfth Ed. 2006.
10. Popescu I., Serbănescu M., Tumorile intestinului subțire.
11. Sheila Sheth, M., *et al*., Mesenteric Neoplasms: CT Appearances of Primary and Secondary Tumors and Differential Diagnosis. RadioGraphics 2003. 23:457-473.
12. Woods H., Abdominal carcinoid tumours în Sheffield. Digestion 1990; 45:17.

L. SINDROMUL INTESTINULUI SCURT

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Reprezintă consecința rezecției intestinale extensive, a unui defect congenital sau poate apărea datorită pierderii capacității de absorbție în cadrul unei boli sistemice, fiind caracterizat de incapacitatea de menținere a echilibrelor hidroelectrolitic, energetic şi proteic, în cazul unui aport alimentar corespunzător [1].

ETIOLOGIE

Rezecțiile intestinale extinse conduc la o suprafață inadecvată de absorbție a principiilor alimentare, care are drept consecință instalarea sindromului de intestin scurt (în rezecții ileale sau jejunale extinse, *by-pass* jejuno-ileal). Aceste rezecții sunt indicate în: traumatisme, tromboza mezenterica, enterite (regionale, de iradiere), neoplazii, strangulare intestinală.

Cele mai frecvente cauze pediatrice sunt reprezentate de enterocolita necrozantă şi de atrezia congenitală [1] .

FIZIOPATOLOGIE

Absorbția elementelor va fi influențată de extinderea şi sediul rezecției de intestin subțire, de prezența valvulei ileocecale şi de adaptarea intestinului subțire restant. Rezecția a 40–50% din intestinul subțire este tolerată bine, dacă sunt respectate duodenul proximal, jumătatea distală a ileonului şi valvula ileocecală. Rezecția numai a ileonului şi a valvulei ileocecale poate induce o diaree severă şi malabsorbție, chiar dacă a fost rezecat mai puțin de 30% din intestinul subțire. Malabsorbția sărurilor biliare determină diaree, steatoreea apărând în cazul rezecțiilor de ileon extinse peste 1 m. [2].

Severitatea sindromului de malabsorbție după rezecțiile intestinale este direct proporțională cu extensia rezecției, funcția segmentului rezecat, prezervarea valvei ileo-cecale şi capacitatea de adaptare a segmentului rămas. Tulburările apar de la rămânerea în circuit a mai puțin de 3 m de intestin subțire, iar de la aproximativ 1 m de intestin restant, majoritatea pacienților necesita nutriție parenterală permanentă. [3]

Rezecția jejunului determină un sindrom de malabsorbție moderat, în timp ce rezecția ileală şi mai ales a valvei ileo-cecale determină steatoree, diaree apoasă, lucru explicat prin faptul că la nivel ileal sărurile biliare, vitamina B12, colesterolul şi grăsimile sunt reabsorbite.

Dacă la rezecția extensiva de intestin subțire este asociată si o colectomie, apar probleme extrem de dificile în ceea ce priveşte suportul terapeutico-nutrițional al pacienților.

În aproximativ 10% din cazuri poate apărea hiperoxaluria, cu litiaza de oxalat de calciu a tractului urinar. Aceasta este datorată absorbției excesive a oxalaților din colon (sunt implicate două mecanisme sinergice: *primul*, constând în combinarea acizilor graşi neabsorbiți cu calciu împiedicând astfel formarea oxalatului de calciu insolubil şi implicit permițând absorbția oxalaților; *al doilea*, în care acizii graşi neabsorbiți şi acizii biliari cresc permeabilitatea colonului la oxalați) [4].

Caracteristică este şi apariția acidozei lactice (carbohidrații neabsorbiți fermentează în colon) – apar simptome de confuzie, pierdere a memoriei, tulburări de vorbire şi de echilibru. Corectarea se face cu administrarea de bicarbonat i.v., tiamina, antibiotice pentru reducerea florei colonice.

Diareea postoperatorie cu pierderea zilnică a peste 2000 ml de lichide şi electroliți se ameliorează obişnuit în câteva săptămâni, iar trecerea pacientului de la nutriția exclusiv parenterală la cea autonomă *per* os se va realiza prin adaptarea şi creşterea capacității de absorbție

a intestinului. Este adevărat că inițial este necesar suportul nutrițional parenteral, dar pentru o adaptare completă, de durată, este obligatorie nutriția *per* os [5].

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții cu sindrom de intestin scurt prezintă, invariabil, un istoric de rezecții intestinale (cum ar fi boala Crohn), sau afecțiuni majore abdominale (volvulus), sau accidente vasculare (embolia vaselor mezenterice superioare). Din cauza malabsorbției rezultate, diareea (cu sau fără steatoree), reprezintă cel mai constant semn clinic.

Pacienții mai pot descrie scădere semnificativă în greutate, fatigabilitate şi letargie [1].

Deficiențele de absorbție a vitaminelor pot duce la simptome specifice. Astfel, lipsa vitaminei A poate duce la afectarea vederii nocturne şi la xeroftalmie; carența vitaminei D se poate asocia cu parestezii şi tetanie, iar cea a vitaminei E se însoțeşte de parestezii, ataxie şi afectări vizuale datorate retinopatiei. S-au descris, de asemenea, echimoze şi hemoragii prelungite date de depleția vitaminei K.

PARACLINIC

Examenul de laborator poate releva:

1. Anemie – datorată depleției de fier şi vitamina B12.
2. Scăderea albuminemiei, albumina fiind un bun indicator al sintezei proteice la nivelul ficatului.
3. Creşterea transaminazelor.
4. Bilirubinemie.
5. Creşterea nivelului creatininei – indicator al funcției renale.

Radiografia abdominală, tranzitul baritat, precum şi *tomografia computerizată* aduc informații utile despre starea intestinului, putând fi prezente semne de ileus sau obstrucție intestinală [5].

TRATAMENT

Terapia sindromului de intestin scurt trebuie să satisfacă următoarele măsuri: dieta trebuie să conțină cel puțin 2500 kcal/zi şi să fie constituită în principal din proteine şi glucide, cu restricție de lipide (aproximativ 40 g/zi), aport exogen de oligoelemente, fier, vitamina B12, folați, vitaminele A, D, E, K, medicamente care reduc motilitatea intestinală şi prelungesc timpul de contact cu mucoasa (alcaloizi din beladonă, loperamidă, codeină), agenți chelatori ai sărurilor biliare (colestiramină), antagoniştii receptorilor H2, octreotid (reduce secrețiile digestive), alimentație parenterală totală în primele 6 luni postoperator [3].

Tratamentul modern are în vedere administrarea de hormon de creştere recombinat, octreotid, analogi peptidici, ca şi posibilitatea transplantului de intestin subțire – în cazul celor cu complicații evolutive cu risc vital – estimându-se că un procent de cca 10–15% din cei cu nutriție parenterală cronică vor necesita o astfel de intervenție; pacienții vor putea trece astfel din etapa de nutriție parenterala în cea de nutriție autonomă suficientă. Nutriția parenterală cronică conduce în timp şi la o insuficiență hepatică [4, 6].

Alte manevre terapeutice chirurgicale – de reducere a aciditații gastrice, de încetinire a tranzitului intestinal – nu şi-au dovedit eficacitatea în timp, fiind preferate alternativele medicamentoase [3].

BIBLIOGRAFIE

1. Georgeson K *et al.,* Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome. J Pediatr Surg 1994;29: 316-321.
2. Sabiston Textbook of Surgery 17th ed. Elsevier Saunders, 2004, Digital Edition.
3. Bianchi A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children. Journal of the Royal Society of Medicine 1997; 90: 429-432.
4. Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD: Adaptation in short-bowel syndrome: reassessing old limits. J Pediatr Surg 1993;28: 1069-1073.
5. Figueroa-Colon R, Harris PR, Birdson E, Franklin FA, Georgeson KE: Impact of intestinal lengthening on the nutritional outcome for children with short bowel syndrome. Journal of Pediatric Surgery 1996; 31: 912-916.
6. Shanbhogue LKR, Molennar JC. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. British Journal of Surgery 1994; 81: 486-499.

Capitolul 47

PATOLOGIA COLONULUI ŞI RECTULUI

A. ANATOMIA DEZVOLTĂRII INTESTINULUI GROS
B. METODE DE EXPLORARE ÎN PATOLOGIA CHIRURGICALĂ
C. PROCEDEE DE PREGĂTIRE PREOPERATORIE A COLONULUI ŞI RECTULUI
D. BOALA DIVERTICULARĂ COLONICĂ
E. RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ
F. MEGACOLONUL TOXIC
G. COLITA PSEUDOMEMBRANOASĂ
H. ENTEROCOLITA ACUTĂ NECROZANTĂ LA ADULT
I. ENTEROCOLITA POSTRADICĂ
J. COLITA ISCHEMICĂ
K. POLIPOZA COLONICĂ
L. TUMORI BENIGNE COLO-RECTALE
M. CANCERUL DE COLON
N. CANCERUL DE RECT
O. PROLAPSUL RECTAL

A. ANATOMIA DEZVOLTĂRII INTESTINULUI GROS

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

Creşterea segmentului postarterial al intestinului face să rămână posterior de segmentul prearterial astfel încât în săptămâna a 10-a de dezvoltare când intestinul este reintegrat în abdomen, intestinul gros va avea calibru mai mic decât cel al intestinului subțire. Lynn şi Espinas [2] au evidențiat ocluzia completă dar tranzitorie a lumenului în cazul a doi embrioni examinați în timpul săptămânii 5–8 de dezvoltare. Celulele secretoare de mucus şi marginea stratului celulelor epiteliale pot fi recunoscute în săptămâna a 11-a de dezvoltare. În timpul celei de a 3-a luni de dezvoltare intrauterină apar la nivelul colonului vilozitățile intestinale şi glandele. Vilozitățile ajung la maximă dezvoltare în cea de a 4-a lună de dezvoltare, scurtându-se gradat pentru a dispare pe măsură ce colonul îşi măreşte dimensiunile în timpul lunilor a 7-a şi a 8-a de dezvoltare [1].

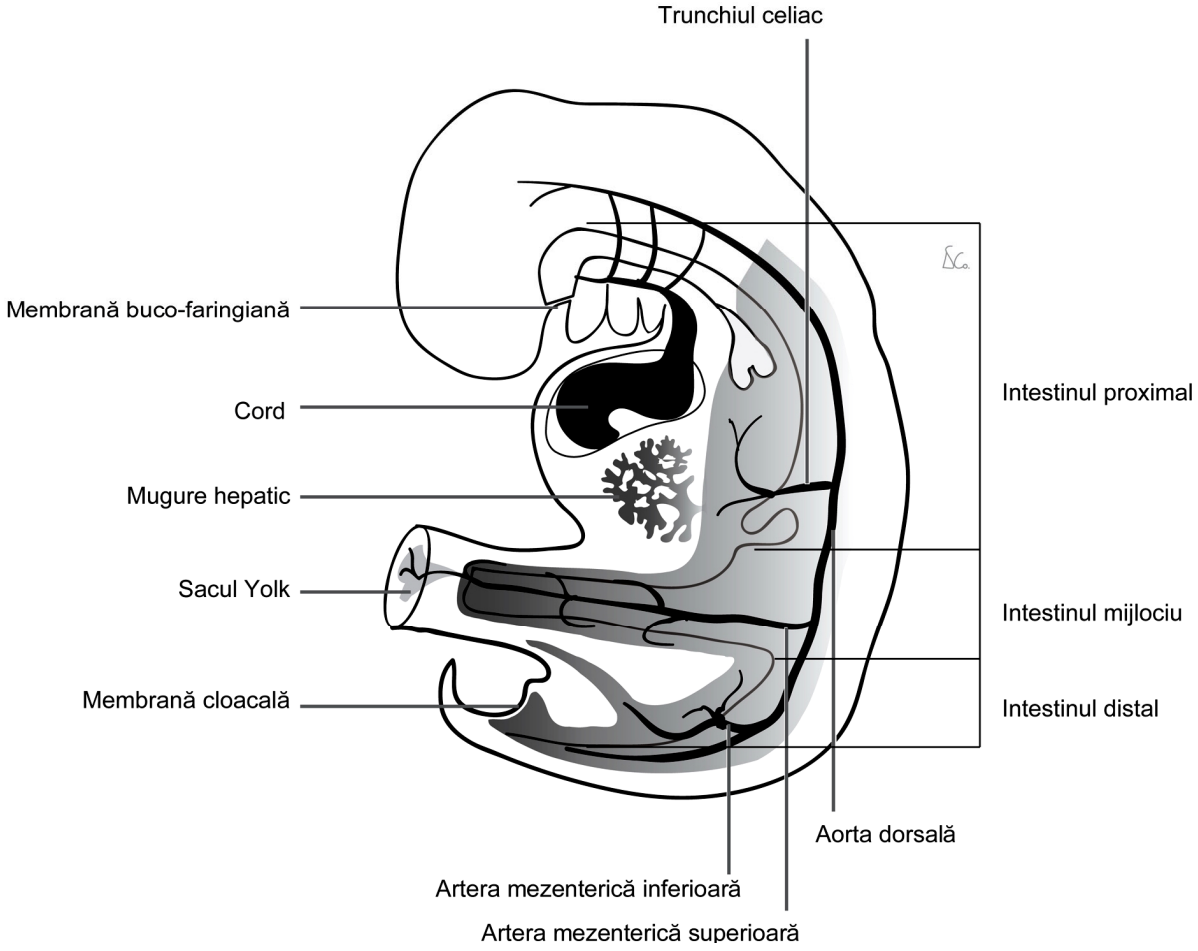


Figura 47.1. Anatomia embriologică gastro-intestinală.

Vilozitățile sunt formațiuni tranzitorii la nivelul apendicelui în timpul celei de a 4-a luni de dezvoltare intrauterină. Musculatura circulară a intestinului primitiv posterior apare la nivelul

extremității caudale la stadiul de 30 mm (săptămâna a 9-a) fiind prezentă la nivelul întregului colon în momentul în care embrionul va avea lungimea de 42 mm (săptămâna a 10-a). Celulele ganglionare ale plexului mienteric ajung la nivelul colonului în săptămâna a 7-a, inervația definitivându-se în săptămâna a 12-a. În stadiul de 40 de mm (săptămâna a 9-a – a 10-a) primele fibre musculare longitudinale sunt prezente în canalul anal, ca la dimensiunea de 46 mm a embrionului (tardiv în săptămâna a 10-a) să ajungă în regiunea colonului sigmoid. Deasupra acestui nivel, fibrele longitudinale se extind doar de-a lungul marginii mezenterice a colonului ajungând la cec în săptămâna a 11-a. Precoce în timpul lunii a 4-a de dezvoltare intrauterină stratul muscular longitudinal se distribuie circular la nivelul întregului colon fiind însă destul de îngroşat în regiunea mezenterică. Îngroşarea locală a fibrelor musculare duce la apariția a două tenii în luna a 4-a. Haustrarea colonului rezultat din inserția fibrelor circulare pe teniile longitudinale. Meconiul umple gradat colonul şi ileonul distal începând cu luna a 4-a de dezvoltare până în momentul naşterii. Anatomia vasculară a circulației intestinale primitive nu este foarte bine cunoscută. Nowicki şi Oh [4] consideră că ontogeneza anatomiei vascularizației intestinale în timpul dezvoltării pre- şi postnatale nu este încă complet elucidată [1, 2].

REGIUNEA CLOACALĂ

Intestinul posterior se dezvoltă precoce ca parte din archenteron extinzându-se în pliurile caudale ale embrionului în curs de dezvoltare. De aici în ziua a 13-a de dezvoltare se va forma diverticulul ventral alantoidian. Joncțiunea pediculilor alantoidieni cu intestinul posterior va deveni regiunea cloacală. Intestinul postalantoidian va rămâne de mici dimensiuni şi va dispare în timpul celei de a 6-a săptămâni de viață embrionară. Elementul definitiv care o va închide, membrana cloacală ocupă depresiunea formată între coada şi corpul pediculat. Este alcătuită din două straturi endoderm şi ectoderm care vin în raport intim. La sfârşitul acestei săptămâni regiunea cranială a cloacei primeşte ductele mezonefrice pereche (*wolffiene*) care vor forma mugurii ureterici imediat înainte de a intra în cloacă. Septul uro-rectal este o creastă a mezodermului care se întinde ventral de intestinul posterior şi posterior de porțiunea proximală a cloacei. Această creastă pare că migrează caudal către membrana cloacală mişcarea sa fiind rezultatul fuziunii caudale progresive a crestelor laterale, crescând către interior de la nivelul părților laterale ale cloacei [2,3]. În mijlocul săptămânii a 7-a septul ajunge la nivelul membranei cloacale unindu-se cu aceasta pentru a forma corpul perineal, divizând membrana cloacală într-o membrană anală caudală şi o membrană uro-genitală ventrală de dimensiuni mari. Din cloacă se vor forma rectul dorsal şi sinusul uro-genital ventral. Membrana anală este uşor deprimată sub suprafața corpului perineal formând proctodeumul sau orificiul anal. Linia pectinee în canalul anal adult indică acest nivel. Perforarea membranei anale apare de obicei în timpul celei de a 8-a săptămâni de viață embrionară uneori chiar mai precoce.

Epiteliul colonic adult funcționează diferit față de epiteliul colonic fetal şi cel al nou născutului. Colonul fetusului sau a nou-născutului se asemănă structural cu cel al intestinului subțire, prezentând ca şi acesta vilozități şi mecanism activ de transport al glucozei [1–3].

În 1913, Johnson a prezentat cercetările sale în ceea ce priveşte dezvoltarea mucoasei. Pliurile longitudinale, vilozitățile intestinale şi glandele secretoare de mucus sunt prezente în viața intrauterină ca ulterior pe măsură ce copilul creşte vilozitățile intestinale de la acest nivel să dispară. Studii electronomicrosopice au relevat că între colonul uman şi intestinul subțire există multiple asemănări în dezvoltarea fetală. Diferențierea viloasă a colonului uman este susținută prin studii electronomicroscopice de Bell şi Williams [3].

La sexul feminin ductele mülleriene fuzionate care vor forma ulterior uterul şi vaginul se vor deplasa în jos către septul uro-rectal pentru a se transforma în sinusul uro-genital în săptămâna a 16-a. La sexul masculin membrana uro-genitală va fi obliterată prin fuzionarea pliurilor genitale sinusul însuşi încorporându-se în ureter.

Rectul embrionar în momentul separării de cloacă prezintă două dilatații, cea superioară va forma ampula rectală la adult, cea inferioară va forma canalul anal.

Anusul este mai mult decât orificiul extern al rectului. Musculatura embrionară a regiunii se formează în jurul întregii regiuni cloacale ca ulterior porțiunea cea mai dorsală să formeze o pereche de tuberculi anali de fiecare parte a segmentului cel mai dorsal al membranei cloacale Aceste protuberanțe fuzionează dorsal pentru a forma o structură tip potcoavă, vârfurile ventrale vor fuziona cu corpul perineal în timpul celei de a 10-a săptămâni. Această musculatură va forma sfincterul anal extern cu structură musculară striată chiar şi când rectul se termină orb sau la nivelul altui situs. Smith şi Gross au relevat prezența de fibre sfincteriene externe într-o serie de 16 specimene de anus neperforat [3].

Sfincterul anal intern este alcătuit din țesut muscular neted formând regiunea cea mai caudală a *muscularis mucosae* rectale înconjurând orificiul anal chiar şi în cazul în care are o dispoziție anormală.

Majoritatea defectelor ano-rectale iau naştere în regiunea imediat posterioară zonei unde septul uro-genital se divide pentru a forma cloaca în timpul săptămânii 6–8. Aceste defecte pot apare şi prin rezorbția excesivă a intestinului caudal în aceeaşi perioadă. Tot în timpul săptămânilor 6–8 oprirea migrării inferioare a celulelor ganglionare va face ca intestinul în curs de dezvoltare să prezinte aganglionoză colonică.

DEZVOLTAREA CECULUI ŞI APENDICELUI CECAL

Cecul este vizibil ca o dilatare ventrală a intestinului posterior în timpul săptămânii a 5-a. În timpul săptămânii a 6-a de dezvoltare embrionară la nivelul acestei dilatații se va dezvolta o protuberanță tranzitorie ce va dispare la sfârşitul săptămânii a 7-a semnificația acestei structuri nefiind pe deplin elucidată motiv pentru care frecvent a fost confundată cu apendicele. Apendicele cecal este vizibil în săptămâna a 8-a fiind porțiunea terminală a cecului care va deveni vizibilă prin imposibilitatea sa de a menține continuă stimularea creşterii regiunii proximale cecale.

Creşterea nu încetează doar apendicele continuă să rămână posterior față de cec chiar şi în perioada postnatală. La naştere diametrul colonului este de 4–5 ori mai mare decât cel al apendicelui, la maturitate fiind de 8,6 ori mai mare.

În timpul vieții fetale apendicele se proiectează la apexul cecului doar creşterea rapidă a haustrației terminale drepte va împinge apendicele medial de valva cecală. La vârsta embrionară de 12 săptămâni în secțiune transversală apendicele are un aspect circular ca după aceea aspectul său să devină lobat. Apendicele prezintă vilozități în timpul celei de a 4-a şi a 5-a săptămâni urmând să dispară înainte de naştere. Un număr mic de ganglioni limfatici sunt vizibili până în luna a 7-a postnatal. Țesutul limfoid va creşte până la pubertate când treptat va involua, lumenul fiind obliterat frecvent la vârstnici.

ANATOMIA COLONULUI

Intestinul gros este situat între capătul distal al ileonului şi anus. Are o lungime de aproximativ 1,5 m, calibrul său având dimensiunile cele mai mari la nivelul cecului ca ulterior să se micşoreze pe măsură ce se apropie de rect. Diferă de intestinul subțire prin calibru, poziție, fixitate crescută, forma saculară şi prin existența la exteriorul său a unor formațiuni de tip apendicular, apendici (ciucuri) epiplooici. Fibrele musculare longitudinale care intră în consistența peretelui său nu formează un strat continuu, fiind organizate sub forma a trei benzi longitudinale numite tenii. În traiectul său colonul descrie un arc care înconjură ansele intestinale subțiri. Limita sa proximală este reprezentată de regiunea iliacă – cec. De la acest nivel are un traiect ascendent trecând prin regiunea lombară şi a hipocondrului drept, având raport cu fața inferioară a ficatului unde se descrie prima flexură colică, flexura colică dreaptă, trece către stânga traversând abdomenul în traiectul său învecinându-se cu regiunea epigastrică şi ombilicală ajungând la nivelul hipocondrului stâng unde va prezenta cea de a doua flexură, flexura colică stângă. De la nivelul flexurii colice stângi colonul are un traiect descendent prin regiunea lombară şi iliacă către pelvis unde va prezenta flexura sigmoidiană, se continuă de-a lungul peretelui posterior al pelvisului până la anus.

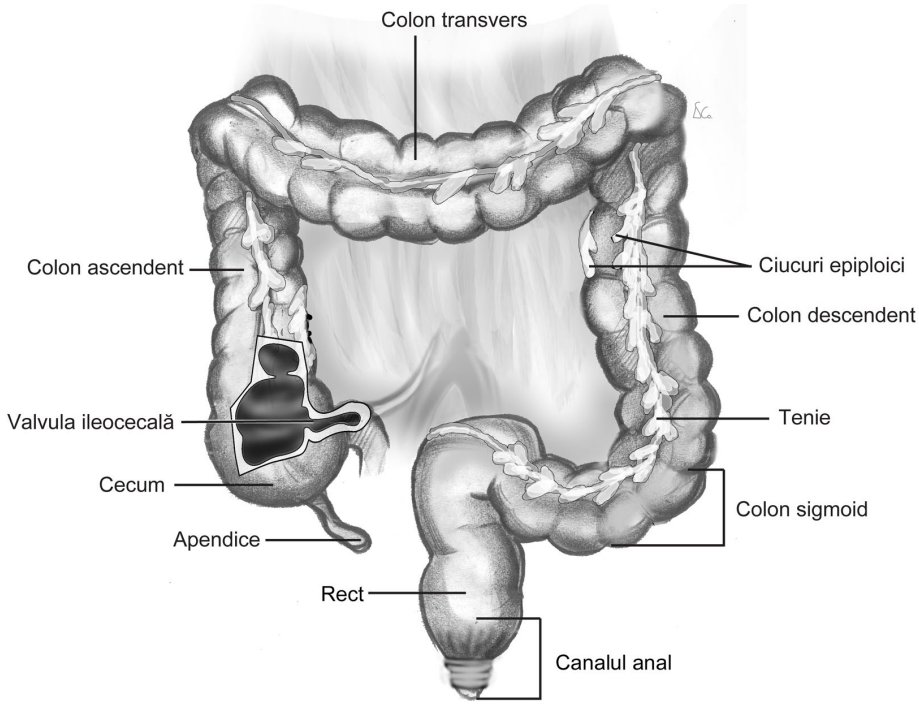


Figura 47.2. Anatomia intestinului gros.

Anatomic intestinului gros i se descriu patru porțiuni: cecul, colonul, rectul şi canalul anal [4, 5].

CECUL

Cecul (*intestinum caecum*) reprezintă porțiunea inițială a intestinului gros şi este un rezervor orb situat sub valva colică. Capătul terminal, orb, este direcționat în jos, cel deschis este direcționat în sus, comunicând direct cu colonul, regiune unde acest rezervor pare a avea porțiunea inițială sau capul – *caput caecum coli*. Mărimea sa variază fiind de aproximativ 6,25 cm şi 7,5 cm diametru. Este situat în fosa iliacă dreaptă deasupra jumătății laterale a ligamentului inghinal posterior având raport posterior cu mușchiul *psoas major* şi mușchiul *iliacus* de obicei fiind în contact cu peretele abdominal anterior prin intermediul omentului mare iar dacă cecul este gol şi prin intermediul unor anse intestinale subțiri. Este în totalitatea acoperit de peritoneu cu excepția a 5% din cazuri când regiunea superioară a feței posterioare nu este acoperită de peritoneu fiind ataşată de fascia iliacă prin țesut conjunctiv. Cecul este situat aproximativ liber în cavitatea abdominală putând hernia prin canalul inghinal drept. Forma cecului variază, Treves încadrând-o în patru categorii. În viața fetală precoce este scurt şi are formă conică cu o bază largă cu apexul orientat superior şi medial la nivelul joncțiunii ileo-colice. Pe măsură ce fetusul se dezvoltă cecul creşte în lungime mai mult decât în lărgime păstrându-şi însă înclinația. Pe măsură ce dezvoltarea intrauterină continuă regiunea inferioară a tubului încetează să crească, regiunea superioară devenind mai dezvoltată ca în momentul naşterii să evidențieze la acest nivel un tub subțire, un proces vermiform, ce este suspendat de o proiecție conică. Aceasta este forma infantilă a apendicelui la 2% dintre pacienți persistând întreaga viață fiind considerată de Treves ca fiind primul tip de dintre cele 4 tipuri de cec descrise la rasa umană. Cecul are o formă conică apendicele luând naştere la apexul său. Trei benzi longitudinale care pleacă de la nivelul apendicelui sunt echidistante una față de cealaltă. În cel de la doilea tip descris de Treves cecul devine patrulater printr-o creştere excesivă a saculei de fiecare parte a benzii longitudinale anterioare având mărime egală, cu apendicele care ia naştere între ele şi nu de la nivelul apexului conului – în 3% din cazuri. Cel de al 3-lea tip este cel normal şi cel mai frecvent întâlnit. În acest tip cele două sacule care

erau uniforme în tipul 2 au o rată de creştere inegală cea dreaptă crescând mai repede decât cea stângă consecinţă fiind apariţia unui nou apex prin creşterea în jos a saculei drepte, apexul original având ataşat apendicele este împins către stânga spre joncţiunea ileo-colică. Cele trei benzi longitudinale pleacă de la baza apendicelui vermiform dar nu mai sunt echidistante deoarece sacula dreaptă a crescut între benzile anterioară şi postero-laterală împingându-le către stânga (90% din cazuri). Cel de-al 4-lea tip este o situaţie exagerată a celui anterior; sacula dreapta are dimensiuni mari cea stângă fiind atrofiată astfel apexul cecal original cu procesul vermiform este situat în apropierea joctiunii ileo-colice, banda anterioară având un traiect medial (4% din cazuri) [9, 10].

PROCESUL VERMIFORM SAU APENDICELE

Procesul vermiform sau apendicele (*processus vermiformis*) este un tub lung de calibru mic care pleacă de la ceea ce iniţial era apexul cecului, căruia i se descrie un traiect ce poate varia: în sus şi posterior faţă de cec, la stânga şi posterior faţă de ileon şi mezenter sau în jos în micul pelvis. Apendicele are o lungime situată între 2 şi 20 cm media fiind de aproximativ 8,3 cm, fiind menţinut în poziţie de un repliu peritoneal de formă triunghiulară ce derivă din foiţa dreaptă a mezenterului şi îl însoţeşte pe toată lungimea sa Între cele două straturi ale sale şi în apropierea marginii sale libere este situată artera apendiculară. Lumenul procesului vermiform are dimensiuni mici şi se întinde pe întreaga sa lungime comunicând cu cecul printr-un orificiu situat postero-inferior de deschiderea ileo-cecală. Inconstant este marcată de o valvă semilunară derivând dintr-un repliu al mucoasei.

Tunicile procesului vermiform sunt aceleaşi cu cele de la nivelul intestinului: seroasă, musculară, submucoasă şi mucoasă. Tunica seroasă acoperă complet formaţiunea tubulară excepţie făcând linia îngustă de inserţie a mezoului apendicular în 2/3 proximale. Fibrele musculare longitudinale nu formează cele trei tenii ca în restul intestinului gros, dar înconjoară în întregime organul cu excepţia a două puncte unde atât fibrele longitudinale cât şi cele circulare sunt puţin reprezentate în aşa fel încât tunica seroasă şi submucoasă le continuă la nivelul unor arii mici.

Fibrele musculare circulare formează un strat mult mai gros decât fibrele longitudinale şi sunt separate de acestea printr-o cantitate mică de ţesut conjunctiv. Tunica submucoasă este bine reprezentată şi conţine un număr mare de foliculi limfoizi care fac ca mucoasa să apară neregulată şi să proemine în lumen. Tunica mucoasă este mărginită de epiteliu columnar prevăzut cu un număr mic de glande intestinale [9, 10].

VALVULA COLICĂ (*VALVULA COLI*), VALVULA ILEO-CECALĂ

Extremitatea distală a ileonului se termină deschizându-se la nivelul feţei medio-posterioare a intestinului gros în punctul de joncţiune a cecului cu colonul. Orificiul este însoţit de o valvă care este alcătuită din două segmente sau buze de formă semilunară. Cea superioară are o direcţie aproape orizontală fiind ataşată prin marginea sa convexă de linia de joncţiune a ileonului cu colonul; buza inferioară este mai lungă şi mai concavă fiind ataşată liniei de joncţiune a ileonului cu cecul. La periferia orificiului de deschidere a apendicelui cele două segmente ale valvei se unesc continuându-se ca membrane înguste şi ascuţite. Fiecare segment al valvei este format dintr-o dedublare a mucoasei şi a fibrelor circulare intestinale, fibrele longitudinale şi peritoneul sunt continue, neîntrerupte de la nivelul intestinului subţire către intestinul gros. Suprafeţele valvei sunt direcţionate către ileon şi sunt acoperite cu vilozităţi cu structura similară cu cea a mucoasei intestinului subţire. Aceste diferenţe în structură continuă până la nivelul marginilor libere ale valvelor. Se consideră că această valvă previne refluxul de la nivelul cecului în ileon cel mai probabil acţionând ca un sfincter la nivelul extremităţii terminale a ileonului prevenind astfel trecerea rapidă a conţinutului ileal în cec [8–10].

Anatomic colonul este divizat în patru regiuni: colonul ascendent, transvers, descendent şi sigmoid.

Colon ascendent

Colonul ascendent (*colon ascendens*), porţiune fixă a colonului cu o lungime de aproximativ 12–15 cm are un calibru mai mic decât cecul, structura în continuarea căreia se află fiind acolat de peretele abdominal posterior prin intermediul

fasciei Toldt drepte. Are un traiect ascendent de la punctul de plecare cecal, opus valvei ileo-cecale către faţa inferioară a lobului drept hepatic fiind situat la dreapta vezicii biliare unde este găzduit într-o depresiune superficială numită impresiunea colică. La acest nivel colonul se inflectează brusc, urmând un traiect înainte şi la stânga formând flexura colică dreaptă, sau flexura hepatică. Este în contact cu peretele abdominal anterior prin intermediul peritoneului care îi acoperă faţa anterioară şi feţele laterale, faţa posterioară fiind interconectată prin ţesut conjunctiv cu muşchiul *iliacus*, *quadratus lumborum*, aponevroza de origine a muşchiului *transversus abdominis* şi cu faţa anterioară, laterală şi posterioară a rinichiului drept. Uneori peritoneul acoperă complet colonul ascendent formând un mezocolon distict dar extrem de îngust. Are raport anterior cu ansele intestinale ileale şi peretele abdominal [9, 10].

Colonul transvers

Colonul transvers (*colon transversum*). Cea mai lungă şi mobilă parte a colonului, cu o lungime de aproximativ 50–60 cm traversând abdomenul, şi un traiect arcuit cu convexitatea în jos, din hipocondrul drept, de la nivelul extremităţii anterioare a coastei a 10-a drepte, învecinându-se cu regiunea epigastrică şi ombilicală, ajungând în hipocondrul stâng la nivelul extremităţii anterioare a coastei a 8-a stângi unde îşi schimbă direcţia formând un unghi ascuţit sub extremitatea inferioară a splinei, flexura colică stângă sau flexura splenică a colonului. În traiectul său descrie un arc a cărui concavitate este direcţionat anterior şi puţin în sus. Către regiunea sa terminală (splenică) colonul transvers suferă o nouă încurbare dobândind astfel o formă de U. Este acoperit aproape în totalitate de peritoneu fiind interconectat cu marginea inferioară a pancreasului printr-un ţesut conjunctiv, dedublare a peritoneului, care poartă numele de mezocolon transvers. Colonul transvers are raporturi prin intermediul feţei sale superficiale cu ficatul şi vezicula biliară, marea curbură a stomacului şi extremitatea distală a splinei. Prin intermediul feţei inferioare, colonul transvers are raporturi cu ansele intestinale subţiri, faţa anterioară a colonului transvers având raport cu faţa anterioară a omentului mare şi peretele abdominal. Faţa posterioară are raport de la dreapta la stânga cu porţiunea descendentă a duodenului, capul pancreasului, anse intestinale jejunale şi ileale.

Flexura colică stângă sau flexura splenică este situată la joncţiunea porţiunii transverse cu cea descendentă a colonului şi are raporturi cu extremitatea distală a splinei şi coada pancreasului. Unghiul colic stâng este ascuţit astfel încât regiunea terminală a colonului transvers de obicei este situată în contact cu colonul descendent. Este situat superior şi într-un plan posterior de flexura colică dreaptă, fiind ataşat de diafragm la nivelul coastelor a 10-a şi a 11-a stângi prin ligamentul freno-colic stâng care este implicat şi în susţinerea regiunii distale splenice [9, 10].

Colonul transvers este ancorat posterior de peretele abdominal posterior prin mezocolonul transvers, repliu peritoneal care împarte cavitatea abdominală într-un etaj supra şi submezocolic cu o lărgime centrală de aproximativ 12–18 cm şi periferică de 2–3 cm. Mezocolonul transvers prezintă o faţă superioară, o faţă inferioară, o margine colică, viscerală sau anterioară şi o margine posterioară, parietală sau bază. Aceasta din urmă are segmentul iniţial situat la nivelul ligamentului freno-colic drept. Marginea posterioară a mezocolonului traversează trecând anterior celui de al 2-lea segment al duodenului, feţei anterioare a capului pancreasului îşi schimbă direcţia la nivelul unghiului duodeno-jejunal ajungând la nivelul hipocondrului stâng după ce trece pe marginea inferioară şi faţa anterioară a pancreasului corporeo-caudal unde se uneşte cu ligamentul freno-colic stâng formând *sustentaculum lienalis*.

Colonul descendent

Colonul descendent (*colon descendens*) segment cu o lungime de aproximativ 14–20 cm are un traiect descendent trecând prin hipocondrul stâng către regiunea lombară de-a lungul marginii laterale a rinichiului stâng şi ureterului stâng. La nivelul extremităţii distale a rinichiului stâng îşi modifică traiectul îndreptându-se medial către marginea laterală a muşchiului *psoas major* ulterior traiectul devine descendent coborând între unghiul format de muşchiul *psoas major* şi *quadratus lumborum* către creasta ilionului, nivel

la care se termină prin colonul iliac. Peritoneul acoperă faţa anterioară şi feţele sale laterale în timp ce faţa posterioară este conectată prin ţesut areolar cu regiunea inferioară şi laterală a rinichiului stâng şi originea aponevrotică a muşchiului *transversus abdominis* şi *quadratus lumborum*. Are un calibru mai mic, fiind mai profund situat decât colonul ascendent, Treves observând că este mai frecvent acoperit cu peritoneu pe faţa sa posterioară decât colonul ascendent. Anterior are raport cu anse intestinale subţiri şi peretele abdominal [9–11].

Colonul iliac

Este situat în fosa iliacă stângă având o lungime de aproximativ 12–15 cm. Extremitatea proximală se găseşte la nivelul crestei iliace de unde se continuă cu colonul descendent şi se termină cu colonul sigmoid la nivelul aperturii superioare a micului pelvis. Se curbează în jos şi medial anterior de muşchiul iliacus şi psoas fiind acoperit de peritoneu pe faţa sa anterioară şi pe feţele laterale.

Colonul sigmoid

Colonul sigmoid (*colon sigmoideum*) are o lungime de 30–60 cm fiind delimitat superior de creasta iliacă stângă şi inferior de vertebra sacrată 3, formează o buclă care are o lungime de aproximativ 40 cm. Capătul său proximal este localizat la nivelul aperturii superioare a micului bazin unde este situat în continuarea colonului iliac, traversează anterior faţa anterioară a sacrului către regiunea dreaptă a pelvisului. Ulterior se curbează către stânga având un traiect către linia medio-sagitală la nivelul celei de a 3-a vertebre sacrate unde îşi modifică traiectul arcuindu-se inferior pentru a se anastomoza cu rectul. Este acoperit complet de peritoneu care formează mezoul sigmoidian a cărui lungime diminuă de la centru către buclă unde dispare astfel încât este fixat la joncţiunea cu colonul iliac şi la nivelul rectului, având însă o mobilitate considerabilă a porţiunii centrale. Mucoasa şi submucoasa diferă de cele ale rectului prin faptul că nu sunt aşa de bogate în structuri vasculare şi glandulare. Tunicile musculare sunt constituite dintr-un strat muscular circular situat la interior şi un strat muscular longitudinal situat la exterior asemănător cu dispoziţia tunicilor de la nivelul colonului.

Mezoul sigmoidian este considerat un real hil vascular al colonului sigmoidian. Topografic mezoul sigmoidian prezintă o rădăcină primitivă care este verticală urmând traiectul colonului sigmoidian până la nivelul vertebrei sacrate 3 şi o rădăcină secundară situată de la marginea internă a muşchiului *psoas major* până la nivelul originii vaselor iliace primitive nivel de la care are un traiect ascendent spre interior trecând peste vasele iliace şi ureterul stâng. Posterior colonul sigmoid are raport cu vasele iliace externe, muşchiul *piriformis sinister* şi nervii plexului sacral stâng. Anterior are raport cu vezica urinară la bărbat şi uterul la femeie prin intermediul anselor intestinale subţiri [7–9].

STRUCTURA INTESTINULUI GROS

Peretele intestinului gros prezintă patru tunici: seroasă, musculară, submucoasă şi mucoasă.

TUNICA SEROASĂ (*SEROSA*)

Derivă din peritoneu, învelind porţiuni diferite ale intestinului gros pe diverse lungimi. Cecul este complet acoperit de seroasă exceptând aproximativ 5% din cazuri când porţiunea superioară a feţei posterioare nu este acoperită de peritoneu. Segmentele ascendent, descedent şi iliac ale colonului sunt acoperite de obicei de peritoneu în regiunea anterioară şi feţele laterale, o mare parte din faţa posterioară rămânând neacoperită. Colonul transvers este acoperit aproape în totalitate de peritoneu, excepţie făcând regiunile care corespund inserţiilor omentului mare şi mezocolonului transvers. Colonul sigmoid este acoperit în întregime de peritoneu.

TUNICA MUSCULARĂ (*TUNICA MUSCULARIS*)

Este alcătuită dintr-un strat muscular longitudinal extern şi un strat circular intern.

Fibrele musculare longitudinale nu formează un strat continuu la nivelul întregii suprafeţe colonice.

La nivelul cecului şi colonului este organizat în trei benzi aplatizate longitudinale (*Taeniae Coli*), fiecare având aproximativ 12 mm lărgime, situate: posterior–plasată de-a lungul marginii de inserţie a intestinului, anterior (cea cu lărgimea cea mai mare) ce corespunde arcului colonic dă inserţie omentului mare fiind însă situată anterior de colonul ascendent, descendent, şi sigmoid iliac,

cea de a 3-a, banda laterală, este situată la nivelul feței mediale a colonului ascendent şi descendent şi la nivelul feței inferioare a colonului transvers. Cele trei tenii sunt mai scurte decât alte straturi ale intestinelor servind în formarea haustrelor care sunt caracteristice colonului şi cecului; secționate, colonul se alungeşte şi caracterul de haustral dispare. La nivelul colonului sigmoid fibrele longitudinale apar mult mai separate.

Fibrele circulare formează un strat subțire ce acoperă colonul şi cecul, fiind situate în special în spațiile dintre haustre.

TUNICA SUBMUCOASĂ (*TELA SUBMUCOSA*)

Tunica submucoasă interconectează făcându-le să adere una la cealaltă tunicile musculară şi mucoasă.

TUNICA MUCOASĂ

Tunica mucoasă la nivelul colonului şi cecului are un aspect palid, este netedă şi lipsită de vilozități fiind denivelată formează numeroase falduri care corespund intervalului dintre haustre. Ca şi la nivelul intestinului subțire, tunica mucoasă este alcătuită dintr-un strat muscular care poartă numele de *muscularis mucosae*, o membrană bazală şi un epiteliu de tip columnar asemănător epiteliului de la nivelul intestinului subțire. Membrana mucoasă a intestinului gros prezintă multiple glande şi ganglioni limfatici solitari. Glandele de la nivelul intestinului gros sunt prelungiri de tip tubular ale membranei mucoasei aranjate perpendicular una lângă cealaltă la nivelul întregii suprafețe, sunt mai lungi şi mult mai numeroase decât cele de la nivelul intestinului subțire şi se deschid la nivelul unor orificii de mici dimensiuni la suprafața mucoasei, dându-i aspectul cribriform. Fiecare glandă este căptuşită cu un epiteliu scurt de tip columnar şi conține numeroase celule secretoare de mucus [4].

NODULII LIMFATICI SOLITARI (*NODULI LYMFATIC SOLITARII*)

Nodulii limfatici solitari ai intestinului gros sunt în număr crescut la nivelul cecului şi apendicelui vermiform găsindu-se distribuiți în mod neuniform la nivelul întregului intestin gros.

VASCULARIZAȚIA COLONULUI

Arterele care vascularizează colonul derivă din ramurile sigmoidiene şi colice ale arterelor mezenterice. Acestea se ramifică dând naştere unor ramuri care vor vasculariza tunica musculară, ca ulterior să se dividă în vase mici la nivelul submucoasei pentru a vasculariza şi straturile mucoase.

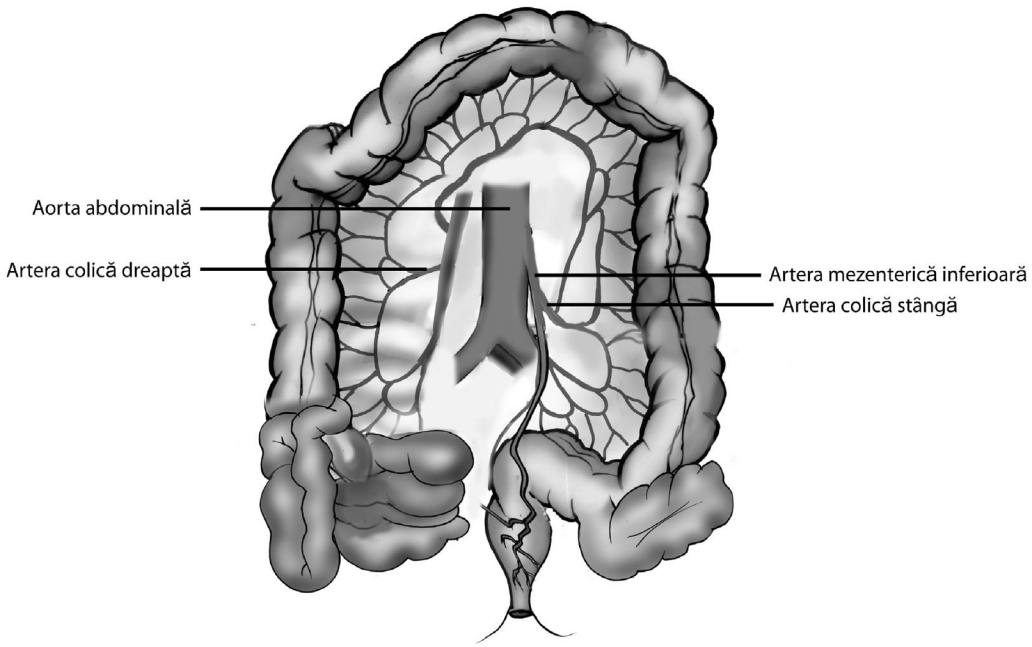


Figura. 47.3. Vascularizația colonului.

Vascularizația colonul drept se realizează prin ramuri ce provin din artera mezenterică superioară astfel:

ARTERA COLICĂ DREAPTĂ SUPERIOARĂ

Are un traiect în interiorul mezocolonului transvers la nivelul la care acesta traversează cea de a 2-a porțiune a duodenului fiind considerată artera unghiului hepatic al colonului. Artera colică dreaptă superioară va emite două ramuri, un ram ascendent care se va anastomoza cu artera colică stângă superioară ascendentă formând arcada lui Riolan, arcadă la care se anastomozează artera colică medie sau a lui Frantz, ram inconstant al arterei mezenterice superioare şi un ram descendent care se va anastomoza uneori cu un ram inconstant ascendent ce provine din artera colică dreaptă mijlocie – va asigura vascularizația arterială a colonului ascendent [5, 9, 10].

ARTERA (TRUNCHIUL ARTERIAL) ILEO-BICECO-APENDICULO-COLICĂ

Ram terminal al arterei mezenterice superioare asigură vascularizația cecului, ileonului terminal şi apendicelui cecal.

La nivelul întregului colon se descriu ramificații arteriale care vor da naştere arcadei arteriale marginale a lui Drummond situată în apropierea marginii colice sistem arterial care va face legătura între sistemul arterial mezenteric superior şi inferior. Arcada Drummond este punctul de emergență a vaselor colonice drepte.

Vascularizația colonului stâng este asigurată de vasele mezenterice inferioare situate subperitoneal, acoperite de fascia Toldt.

Artera mezenterică inferioară pleacă de pe fața anterioară a aortei la 3 cm sub marginea inferioară a pancreasului, în dreptul vertebrei lombare 3. Are un traiect în jos şi la stânga în mezoul colonului descendent urmează concavitatea sacrată terminându-se prin artera hemoroidală superioară.

Ramurile colaterale ale arterei mezenterice inferioare sunt reprezentate de:

Artera colică stângă superioară ia naştere direct din artera mezenterică inferioară sau din trunchiul arterial sigmoidian şi după un traiect ascendent cu mica arteră mezaraică formează arcul arterial al lui Treitz terminându-se printr-un ram ascendent transvers care va lua parte la formarea arcadei lui Riolan şi un ram descendent care se anastomozează cu artera colică stângă medie sau primul ram arterial sigmoidian.

Trunchiul arterelor sigmoidiene se formează la nivelul fosetei sigmoidiene sau printr-un trunchi comun cu artera colică stângă superioară şi se împarte în 3 ramuri, rar 4 ramuri, astfel: artera sigmoidiană superioară care se anastomozează cu un ram al arterei colice stângi superioare, artera sigmoidiană mijlocie şi artera sigmoidiană inferioară care se anastomozează cu ramul terminal al arterei mezenterice inferioare formând anastomoza Südeck.

VASCULARIZAȚIA VENOASĂ

Este reprezentată de venele hemoroidale superioare şi venele sigmoidiene. Vena mezenterică inferioară trece posterior de arterele sigmoidiene la nivelul articulației sacro-iliace stângi, trece deasupra unghiului duodeno-jejunal şi se va uni cu vena splenică formând trunchiul venos spleno-mezenteric care se va uni cu vena mezenterică superioară pentru a forma vena portă.

Vascularizația limfatică este reprezentată de mai multe relee, grupele ganglionare ale segmentelor mobile fiind situate în grosimea mezourilor iar pentru segmentele fixe retroperitoneal:

- ganglionii epicolici, situați în peretele colonului
- ganglionii paracolici, sunt situați de-a lungul arcadei marginale
- ganglionii intermediari situați în vecinătatea bifurcației arterelor colice
- ganglionii principali aflați în vecinătatea originii arterei mezenterice inferioare
- ganglionii centrali situați la originea arterei mezenterice inferioare din aortă: ganglionii retropancreatici care drenează limfa de la nivelul unghiului stâng a colonului şi 1/3 stângă a transversului şi ganglionii aortici situați pe flancul stâng al aortei [9,10].

ANATOMIA RECTULUI

Topografic rectul este situat între o linie trasată prin mijlocul celui de-al 3-lea corp vertebral sacrat şi linia ano-rectală. Cea de a 3-a vertebră sacrată corespunde regiunii terminale a mezenterului;

marchează punctul în care se evidențiază o modificare a vascularizației, zonă în care taenia sigmoidului are un traiect divergent pentru a întări stratul muscular longitudinal; corespunde regiunii îngustate de continuare a rectului cu colonul sigmoid. Această zonă este marcată de o schimbare a culorii identificându-se o modificare a *pattern*-ului capilar şi a rugozității mucoasei rectale. Din punct de vedere funcțional şi endoscopic rectul poate fi divizat în două regiuni, ampulară şi sfincteriană. Porțiunea sfincteriană corespunde *annulus*-ului hemoroidal şi este înconjurat de muşchiul *levator ani* şi gulerul fascial alcătuit de fascia supra-anală. Porțiunea ampulară este delimitată superior de a 3-a vertebră sacrată şi inferior de diafragmul pelvin la nivelul inserției muşchiului *levator ani*.

Dimensiuni

Lungimea rectului variază între 10–15 cm, circumferința având dimensiuni cuprinse între 15 cm la nivelul joncțiunii recto-sigmoidiene până la aproximativ 35 cm la nivelul porțiunii celei mai largi la nivelul ampulei.

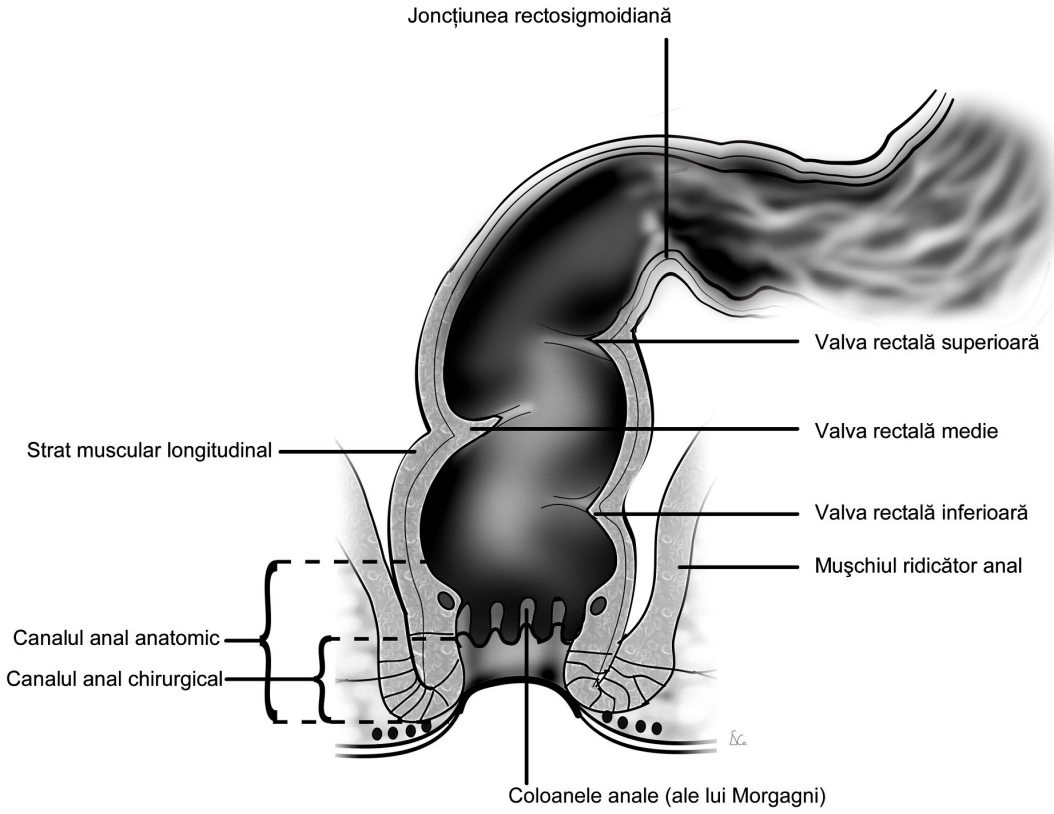


Figura 47.4. Anatomia rectului şi canalului anal.

Conformație

Ampula rectală poate fi piriformă sau poate avea aspect balonizat. Longitudinal traiectul rectului urmează curbura sacrumului. Părțile laterale sunt uneori foarte proieminente corespunzând zonei indentate opusă valvelor rectale.

Coloanele Morgagni (coloanele rectului)

Coloanele lui Morgagni sunt falduri longitudinale ale mucoasei ce se formează în *bulbus analis* al rectului primitiv. Aceste coloane au rol în modelarea mişcărilor de contracție şi de relaxare ale canalului anal şi a porțiunii sfincteriene rectale. Din punct de vedere histologic acestea sunt alcătuite dintr-un tip mai dens de *muscularis mucosa* foarte bogată în vase limfatice, sangvine cu o inervație foarte bine reprezentată. Între coloanele Morgagni se descriu aşa-numitele sinusuri ale lui Morgagni care sunt o continuare directă a criptelor.

Rectului adult i se descriu 4 tunici bine individualizate: mucoasa, submucoasa, musculara (circulară şi longitudinală) şi seroasa.

Tunica mucoasă

Mucoasa rectală este groasă, închisă la culoare cu o vascularizaţie mai bogată decât orice altă mucoasă a tractului gastro-intestinal. Este foarte mobilă şi prezintă un aparat glandular bine reprezentat alcătuit din glande tubulare cu secreţie mucoasă, glandele Lieberkuhn. Suprafaţa epitelială a mucoasei rectale este acoperită de un strat de celule columnare (cilindrice) stratificate care iau o formă aproximativ cuboidală în regiunea proximală. Mucoasa conţine o cantitate importantă de foliculi limfatici ce se situează între glandele Lieberkuhn. Ţesutul sinciţial sau intrafolicular situat între glande conţine vase sangvine, limfatice şi plexuri nervoase. Glandele anale situate intramuscular profund se găsesc la nivelul joncţiunii ano-rectale.

Tunica seroasă

Peritoneul visceral de la acest nivel este conţinut în această tunică fiind continuarea celei de la nivel sigmoidian. Acesta se reflectă la nivelul suprafeţei anterioare rectale şi în spaţiul dintre vezica urinară şi uter formând fundul de sac recto-vezical sau uterin. Lateral repliurile peritoneului se reflectă în diagonală în sus şi posterior pentru a forma fosele pararectale părăsind mezorectul şi sigmoidul, pentru ca anterior să formeze fosele paraveziculare [4, 11].

Valvele rectale

Valvele rectale sunt structuri care includ tunica musculară circulară a peretelui intestinală. Aceste formaţiuni nu sunt valve în sensul strict al cuvântului, iar gradul lor de funcţionalitate în acest sens este încă amplu disputat.

Valvele rectale sunt variabile ca număr, localizare şi grad de dezvoltare, ocazional lipsind. De obicei aceste valve sunt în număr de trei: superioară, mijlocie şi inferioară dar pot fi şi în număr de cinci. Valva inferioară este localizată în cadranul posterior stâng la 2,5–3,5 cm deasupra marginii anale. Valva mijlocie (sau plica transversalis a lui Kohlroush), cea mai proeminentă şi cu localizarea cea mai constantă, este situată deasupra bazei vezicii urinare, uneori orientată uşor la dreapta, fiind situată la 5–9 cm de marginea anală. Valva superioară este situată la 3–4 cm deasupra valvei mijlocii.

Aceste valve sunt de fapt reflectări ale mucoasei rectale care conţin fibre musculare care provin din tunica musculară circulară a peretelui rectal. Se pare ca acest sistem valvular serveşte ca trepte sau suporturi de formă spiralată cu rol de a modifica fluxul materiilor fecale pe măsură ce acestea coboară către rectul inferior.

Sfincterul O'Beirne

La aproximativ 2–3 cm deasupra valvei superioare calibrul lumenului rectal descreşte pentru a fi în concordanţă cu cel sigmoidian (joncţiunea recto-sigmoidiană). În această zonă mai îngustată se descrie o creştere mai mult sau mai puţin definită a densităţii tunicii musculare circulare aceasta fiind descrisă ca cel de al 3-lea sfincter sau sfincterul lui O'Beirne având un rol special în defecaţie. Nu poate fi considerat un sfincter adevărat dar are acţiune similară.

Sfincterul extern

Sfincterul extern este alcătuit din trei muşchi striaţi*: muşchiul subcutaneous, muşchiul superficialis, muşchiul profundus.*

Muşchiul subcutaneous

Această porţiune a sfincterului extern este situată imediat sub dermul de la nivel anal. Corpul muşchiului este de obicei anular fiind dispus pe sau în acelaşi plan longitudinal cu sfincterul intern şi formează peretele inferior al canalului anal. Ocazional prezintă mici extensii posterioare care se găsesc în continuarea unor expansiuni convergente puternice ale muşchiului superficialis. Anterior poate încrucişa muşchiul *bulbocavernosus* şi *retractor scroti* la sexul masculin, la femei anterior se continuă cu muşchiul *sphincter vaginae.* Marginea superioară şi internă este separată de marginile inferioare ale sfincterului intern prin inserţiile puternice ale extensiilor fibroelastice, convergente ale tendonului comun al muşchiului longitudinal. Acesta formează linia intersfincteriană. Muşchiul *subcutaneous* este

situat într-o rețea septată formată din mușchiul fibroelastic care se întrepătrunde cu fibrele musculare asigurând astfel suport. Aceste extensii terminale situate la nivelul tegumentului formează mușchiul *corrugator cutis ani*. Acesta este o bandă eliptică de fibre musculare care îmbrățișează canalul anal la nivelul sfincterului intern. Se formează pe părțile laterale ale coccisului fiind componentul muscular cel mai important al corpului muscular ano-coccigian, jumătățile sale divergente înconjurând porțiunea mijlocie a canalului anal. La bărbați, anterior, aceste fascicule converg şi se inseră în rafeul tendinos central. La sexul feminin aceste fascicule diverg şi fuzionează cu *sphincter vaginae.* Tot anterior este încrucişat de fibre care au un traiect lateral în compartimentul fascial pentru a se insera pe tuberozitatea ischiatică şi fascia adiacentă.

La ambele sexe spațiile comunicante anterior şi posterior se extind direct deasupra fibrelor mușchiului *superficialis* şi inferior de mușchiul *profundus*.

Mușchiul profundus

Această porțiune a sfincterului extern este situată imediat deasupra mușchiului *superficialis*. Fibrele sunt de obicei anulare. Ocazional se descriu fibre care nu sunt încrucişate şi care se îndreaptă posterior pentru a ajunge la nivelul ligamentului ano-coccigian.

Anterior mușchiul *profundus* formează marginea superioară a inelului muscular ano-rectal, posterior această margine fiind formată de mușchiul *puborectalis*. Mușchiul *profundus* are raport strâns cu mușchiul *levator ani* si fibre musculare încrucişate se întind către tuberozitatea ischiatică controlaterală.

Mușchiul *corrugator cutis ani*

Acest mușchi reprezintă inserția terminală a langhetelor fibro-elastice ale mușchiului longitudinal în canalul anal şi tegumentul perianal. Aceste langhete par să penetreze substanța mușchiului *subcutaneus* şi să treacă de o parte şi de alta a sa.

Sficterul intern

Este un mușchi înconjurat de porțiunea superficială a sfincterului extern formând întregul strat muscular intern al canalului anal. Porțiunea terminală a tunicii musculare circulare a rectului se îngroaşă gradat pentru a deveni o componentă a sfincterului intern. Imediat sub marginea sa inferioară sfincterul intern este separat de marginea superioară a mușchiului *subcutaneus* prin inserții voluminoase ale mușchiului *longitudinalis* formând septul intermuscular al liniei intersfincteriene. Acoperind sfincterul intern este pectenul acoperit de epiteliu squamos, țesutul celular areolar subjacent conținând vase limfatice, cripte, glande anale perforante, capilare şi nervi.

Canalul anal are o lungime anterioară de aproximativ 1,5–2,5 cm, o lungime laterală de 2–3 cm şi o lungime posterioară de 3–4 cm [4, 5, 9, 10].

Mușchiul longitudinalis

O scădere a consistenței teniei longitudinale anterioare, posterioare şi a teniei sigmoidiene formează tunica musculară longitudinală a rectului care are fibre divergente ce vor înconjura tunica musculară circulară situată la interior. La nivelul joncțiunii ano-rectale stratul muscular longitudinal devine fibro-elastic unindu-se cu extensiile fasciale ale mușchiului *levator* ani transformându-se în mușchiul *longitudinalis*. Acest aranjament fascial fixează şi protejează canalul anal comportându-se ca o teacă a unui tendon cu rol în divizarea musculaturii anale.

Septul lui Milligan

Milligan descrie un sept al fasciei, septul Milligan care se întinde de la marginea inferioară a sfincterului intern, ulterior schimbându-şi direcția către în afară sub mușchiul *superficialis* şi deasupra mușchiului *subcutaneus* pentru a se insera pe tuberozitatea ischiatică şi tegument. Posterior septul este incomplet. Șanțul intermuscular accesibil palpării în canalul anal este localizat la nivelul septului lui Milligan în spațiul dintre mușchiul *subcutaneus* şi sfincterul intern într-o depresiune formată prin retracția tegumentului canalului anal şi de tracțiunea inserțiilor tendonului mușchiului *longitudinalis*.

Inelul muscular ano-rectal

Mușchiul *levator ani* împreună cu fibrele sfincterului extern prin mușchiul *profundus* formează inelul musculo-fascial care înconjoară

complet joncțiunea ano-rectală. În regiunea posterioară fasciculul pubo-rectal al mușchiului *levator ani* întărește structura canalaului anal formând marginea posterioară și superioară a inelului ano-rectal. În regiunea anterioară dimensiunile acestui inel scad până ce rămâne doar teaca subțire a fibrelor reflectate ale levatorului numită joncțiunea lui Luschka. În cadranul anterior doar porțiunea care corespunde mușchiului *profundus* al sfincterului extern formează inelul muscular ano-rectal.

Corpul sau ligamentul ano-coccigian

Acesta este un complex musculo-fascial cu structură compactă care se întinde de la fața posterioară a canalului anal către vârful și fețele laterale ale coccisului și pe sacrul inferior. În interiorul acestuia fuzează fibrele superficiale ale inserțiilor puternice ale mușchilor glutei, ischio-coccigieni, pubococcigieni și puborectali la diferite niveluri și extensiile terminale posterioare ale mușchiului longitudinal combinat cu fascia *superficialis*. Inferior este mărginit de tegument. Superior stratului fascial se descrie fascia supra-anală care susține ampula rectală.

Mușchiul levator ani

Mușchiul *levator ani* este alcătuit din mai multe fascicule musculare coalescente. Patru perechi principale de mușchi formează mușchiul *levator ani* și sunt descrise sub numele: mușchiul *pubococcigian*, mușchiul *puborectalis,* mușchiul *iliococcigeus* și *ischicoccigeus.*

Mușchiul *pubococcigeus*

Are origine comună cu mușchiul puborectalis pe fața posterioară a arcului pubian și arcul tendinos. Fasciculul principal al mușchiului pubococcigian continuă posterior de-a lungul mușchiului puborectalis descriindu-se la acest nivel o regiune unde cei doi mușchi sunt inseparabili până la nivelul unde mușchiul pubococcigian trece în jurul rectului și se inseră la nivelul corpului anococcigian, coccis și sacru inferior. Fibrele mușchiului pubococcigian se amestecă cu fasciculele fibro-elastice ale tendonului conjunct longitudinal, pentru a deveni parte a mușchiului *corrugator cutis ani*.

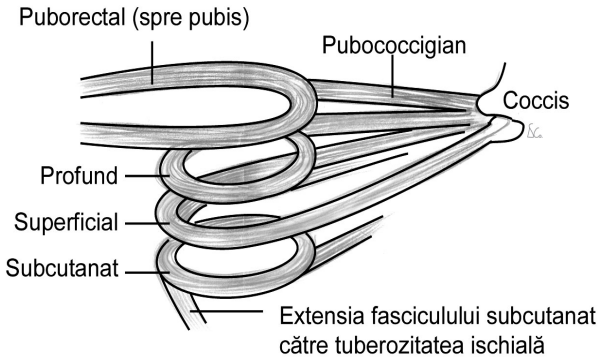


Figura 47.5. Mușchiul levator ani – orientarea fasciculelor musculare.

Mușchiul *puborectalis*

Acest mușchi ia naștere împreună cu mușchiul pubococcigeus dar la nivelul unui plan situat ușor inferior față de originea acestuia. Fibrele musculare pubococcigiene și puborectale în traiectul lor posterior se întrepătrund până la nivelul la care mușchiul *puborectalis* trece posterior în raport cu rectul pe care îl înconjoară și devine parte a inelului muscular ano-rectal. Lezarea mușchiului *puborectalis* poate duce la incontinență fecală.

Mușchiul *iliococcigeus*

Fasciculul iliac al mușchiului levator ani are originea la nivelul complexului fascial care acoperă mușchiul *obturator internus* având o direcție posterioară și medială cu un traiect convergent însoțind mușchiul *pubococcigeus* pe măsură ce fibrele lor se unesc pentru a se insera pe coccis și regiunea inferioară a sacrului. Acest mușchi are rol de a susține compartimentul ano-rectal în timpul defecației.

Mușchiul *ischicoccigeus*

Este acoperit de aceleași planuri fasciale care acoperă pubococcigianul și iliococcigianul. Își are originea la nivelul spinei ischiatice și fasciei sacro-iliace. Se inseră pe coccis, pe regiunea inferioară a sacrului și porțiunea mediană a ligamentului sacro-tuberos. Cei doi *levatori ani* fixează structurile pelvine, reprezentând suportul anatomic al inhibării creșterii presiunii intrarectale din momentul manevrelor care cresc presiunea intraabdominală (ridicarea de greutăți, defecație, tuse etc.)

Triunghiurile pelvice

Cavitatea pelvină este în mod obişnuit divizată de linia interischiatică în triunghiul anterior şi posterior. Triunghiurile anterioare sunt uretral sau genital şi urogenital. Triunghiurile posterioare sunt triunghiul anal şi ischiorectal sau ischioanal. Triunghiurile anal şi uretral îmbrăţişează toate structurile planşeului pelvin situate între peritoneu şi tegument.

În triunghiurile uro-genitale se descriu următoarele planuri musculo-fasciale:

1. **grupul superficial** conţine muşchiul bulbocavernos (*m. accelerator urinae, m. sfincter vaginae* şi *m. bulbospongios*)
2. **grupul mijlociu** este alcătuit din muşchiul *transversus profundus perinei* şi muşchiul *membranae uretrae*
3. **grupul profund** este alcătuit din fasciculele pelvice ale muşchiulu *puborectalis* şi *pubococcigeus.*

Triunghiurile anale

Conţin următoarele structuri musculare: sfincterul anal intern şi extern, muşchiul *levator ani* cu muşchiul *ischiococcigeus* ce formează diafragmul pelvin şi muşchiul *piriformis*. Susţinând şi fixând diafragmul pelvin muşchii levatori coordonează activitatea sfincterelor anale [4, 5, 9, 10].

Spaţiul submucos

Deasupra liniei ano-rectale plexul venos hemoroidal intern ocupă spaţiul submucos extinzându-se proximal către partea superioară a coloanelor lui Morgagni. Acest spaţiu conţine vene de calibru mic, o *muscularis mucose* bine reprezentată cu ţesut celular lax, limfatice şi capilare venoase şi arteriale.

SPAŢIILE PERINEOPELVICE

Spaţiile perineopelvice şi structurile pe care le conţin sunt direct implicate în terapia hemoroizilor fistulelor şi fisurilor perianale. În anumite circumstanţe aceste spaţii sunt de fapt planuri de clivaj situate între complexele fasciale care întecuiesc organele adiacente. Astfel, se descriu spaţiul prerectal, prostatic posterior, retrorectal sau rectovaginal. Aceste spaţii şi planuri de clivaj sunt importante în propagarea infecţiilor din aceste zone.

SPAŢIUL PERIANAL

Acest spaţiu înconjură anusul şi 1/3 inferioară a canalului anal. Forma sa depinde de distribuţia prelungirilor fibro-elastice ale muşchiului *longitudinalis*. Sub marginea inferioară a sfincterului intern un grup proeminent alcătuit din aceste prelungiri fibroelastice se inseră în canalul anal formând un sept intermuscular. De la acest sept prelungirile se continuă în jos sub linia de trecere a mucoasei canalului anal în pielea perianală. Aici ele fuzionează cu prelungirile laterale care trec extern de muşchiul *subcutaneus*. Prelungirile interne şi externe mărginesc spaţiul care conţine muşchiul subcutaneus şi plexul venos hemoroidal extern şi care poartă numele de spaţiu perianal. Lateral acest spaţiu se continuă cu fosa ischiorectală, posterior descriindu-se spaţiul post-anal.

FOSELE ISCHIO-RECTALE

Conformaţia foselor ischiorectale depinde de dispunerea muşchiului *levator ani* care formează peretele intern şi plafonul fosei icschio-rectale. Anterior fosele ischio-rectale sunt mărginite de fascia Colle şi de prelungirile compartimentului fascial de-a lungul feţei posterioare a fundului de sac perineal şi ligamentului triunghiular, limita posterioară a acestor fose este formată de muşchiul *gluteus maximus* şi ligamentul sacro-tuberos. În unghiul lor postero-medial cel de al patrulea nerv sacrat traversează fosa pe o distanţă scurtă. Ramurile perforante ale celui de-al 2-lea şi al 3-lea nerv sacrat părăsesc fosa ischio-rectală pe sub muşchiul *gluteus maximus* la jumătatea distanţei dinte coccis şi ischiom. Posterior un strat fascial subţire separă cele două fose, comunicarea dintre ele se realizează de obicei posterior de muşchiul *profundus*. Porţiunea cea mai profundă a foselor ischio-rectale este reprezentată de regiunea spinelor ischiatice.

Inferior, tegumentul întărit de septul Milligan formează planşeul foselor. Postero-lateral pediculul vascular conţine artera hemoroidală inferioară, vene şi nervi. Pereţii laterali ai foselor ischio-rectale sunt formaţi de fascia muşchiului *obturator internus*. Posterior de fascia obturatorie, înconjurând artera pudendală venele şi nervii, se descrie după vechea terminologie canalul lui Alcock.

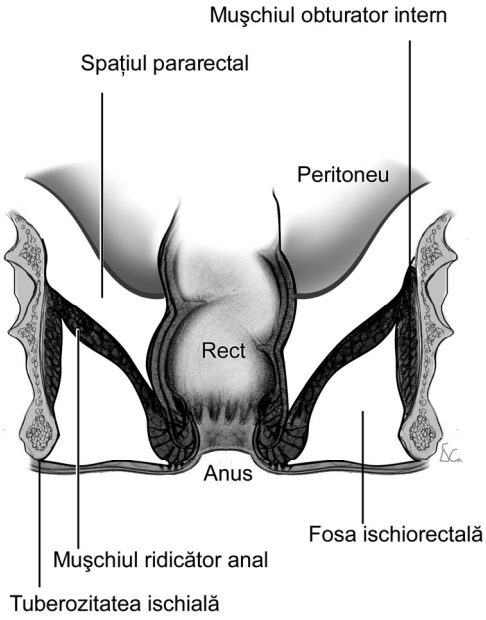


Figura 47.6. Fosele ischio-rectale.

Fosele sunt mici, profunde şi înguste la sexul masculin. Dimensiunile medii ale foselor ischio-rectale sunt de aproximativ 6–8 cm antero-posterior, 2–4 în lărgime şi 6–8 cm în profunzime. Conţinutul foselor ischio-rectale este reprezentat de venele şi nervii hemoroidali inferiori care le traversează, posterior se observă ramurile perineale şi perforante (cutanate) ale plexului pudendal, anterior vasele şi nervii labiali sau scrotali.

SPAŢIUL SUPRALEVATORIAN (PARARECTAL)

Spaţiile supralevatoriene se întind de-a lungul fiecărei feţe laterale rectale deasupra muşchiului levator ani. Aceste spaţii sunt protejate de infecţii prin bariere fasciale importante. În regiunea în care muşchii levatori se unesc cu muşchii peretelui rectal fibrele fasciilor lor se amestecă cu cele ale fasciei rectale. Fasciile supralevatoriene şi infralevatoriene se continuă cu complexul fascial care acoperă rectul. Spaţiile supralevatoriene se extind anterior către prostată şi veziculele seminale la bărbat şi către ligamentele utero-sacrate la femeie.

SPAŢIUL RETRO-RECTAL (PRE-SACRAT)

Acest spaţiu se întinde posterior faţă de rect şi anterior faţă de sacrum şi coccis. Este delimitat anterior de fascia rectală, posterior de fascia sacrată şi muşchiul piriformis şi inferior de fascia şi structurile compartimentului rectal. Spaţiul retrorectal este separat de spaţiul supralevator prin structuri fasciale dense.

SPAŢIUL RETROVAGINAL

Este mai mult un sept decât un spaţiu având raport superior cu fosa peritoneală vezico-vaginală şi inferior cu corpul perineal. Acest spaţiu este ocupat de reflectări subţiri ale fasciei superficiale care formează linia de clivaj dintre rect şi vagin.

TRIUNGHIUL ANO-COCCIGIAN

Triunghiul ano-coccigian este situat într-un plan sagital posterior de canalul anal, anterior de coccis, inferior de compartimentul levator superior fiind delimitat de pielea spaţiului interfesier. Acest triunghi este situat pe linia mijlocie şi între prelungirile posterioare ale muşchiului *pubococcigeus* şi *superficialis* şi unele dintre prelungirile posterioare ale muşchiului *puborectalis*. Triunghiul situat vertical este delimitat astfel: o linie trasată către anterior care uneşte vârful coccisului cu un punct situat pe linia mijlocie a marginii posterioare a muşchiului *profundus*. Din acest punct o a 2-a linie este trasată vertical în jos, pe linia mijlocie, unind posterior un punct de la nivelul zonei posterioare care înconjoară muşchiul *subcutaneus*, cea de a 3-a latură a triunghiului fiind o linie care uneşte ultimul punct cu vârful coccisului. Acest triunghi mai este descris ca fiind un spaţiu posterior care prezintă o porţiune superficială şi una profundă. Porţiunea profundă este situată deasupra muşchiului *superficialis*, inferior şi posterior de muşchiul *puborectalis* şi *profundus* şi inferior de lama levatoriană. Se întinde posterior către coccis fiind o regiune unde fosele ischio-rectale comunică prin spaţiul comunicant posterior. Triunghiul ano-coccigian nu trebuie confundat cu triunghiul Minor care este un triunghi orizontal localizat la nivelul tegumentului situat cu vârful la coccis şi baza la circumferinţa anterioară a anusului [4].

ANATOMIA REGIUNII ANALE

Anusul este segmentul terminal al tractului gastro-intestinal. În perioadele dintre defecaţii are aspectul unei fante. Se destinde în raport cu consistenţa şi forma conţinutului fecal în mod

normal variind de la 1,2 cm la 3,5 cm în diametru în momentul defecației. Anusul este înconjurat de mușchiul subcutantat al sfincterului anal extern.

Fibre musculare care provin de la nivelul sfincterului longitudinal și extensiile sale fibro-elastice au un traiect în interiorul, penetrează și înconjură zona subpecten împreună cu glandele, limfaticele și rețeaua de vase sanguine elemente deosebite de importante în procesele supurative ano-rectale. Aceasta este zona de anastomoză dintre plexul hemoroidal superior și cel inferior și în mică măsură a arterelor hemoroidale mijlocii. Anastomozele vasculare ale pectenului drenează liber în sistemul venos port sau cav. Modificările inervației și drenajului limfatic au loc la acest nivel. Linia dentată marchează aria cea mai îngustată a acestei regiuni.

LINIA ANO-RECTALĂ

Linia ano-rectală (linia dentată, valvulară, papilară, pectinată) marchează marginea superioară neregulată a pectenului. Papilele anale sunt în mod frecvent absente decât prezente; când există, în mod obișnuit nu se formează din marginile libere ale valvelor anale sau din criptele anale după cum s-a considerat ci corespund coloanelor rectale ale lui Morgagni. Vârful papilelor se proiectează frecvent deasupra marginilor inferioare ale coloanelor rectale fiind cunoscute sub numele de papile anale.

Criptele anale (sinusuri, buzunărașe anale, saculele lui Harner) sunt recesuri de mici dimensiuni proiectate între coloanele anale adiacente și posterior de valvele anale. Pot varia ca număr, profunzime și formă. Criptele care se descriu constant au o profunzime mai mare, sunt situate lateral de comisura posterioară și sunt descrise în mod obișnuit ca fiind un factor etiologic implicat în apariția fistulei și fisurii anale. Extremitatea distală oarbă a acestor cripte se extinde în pecten, extremitatea proximală direcționându-se de-a lungul rectului.

În cazul sexului masculin, anterior canalul anal are raporturi cu corpul perineal și o întretăiere a fasciilor la acest nivel. De la anus către rect, de la nivel inferior la nivel superior, acestea sunt reprezentate de straturile superficial și profund ale fasciei superficiale, fascia lui Colle la nivelul inserțiilor sale pe marginea posterioară a ligamentului triunghiular, în care este situată zona de unire dintre mușchii perineal transverși superficiali ai bulbului uretral, straturile superficial și profund ale ligamentului triunghiular, mușchiul rectouretralis, formând astfel planșeul spațiului prerectal.

În cazul sexului feminin, canalul anal este situat posterior deși în raport cu *sphincter vaginae* (*bulbocavernosus*) și cu marginea posterioară imprecis delimitată a ligamentului triunghiular, mușchiul *rectovaginalis* care formează planșeul spațiului recto-vaginal (septum) sau spațiul prerectal care este situat imediat deasupra porțiunii profunde a sfincterului extern.

Lateral, canalul anal, acoperit de fascia anală are raport cu fosa ischio-rectală prin intermediul matricei fibro-celulare.

Posterior, canalul anal are raport cu corpul anococcigian care prin reflectările sale musculare și fasciale contribuie la structura de suport a regiunii [4, 7–9].

VASCULARIZAȚIA REGIUNII ANO-RECTALE

Vascularizația canalului anal și a musculaturii anale este diferită de cea rectală și de aceea este descrisă separat.

Artera hemoroidală inferioară vascularizează fața posterioară și fețele laterale ale musculaturii și tegumentul adiacent prin ramuri superficiale și profunde în timp ce un ram perineal transvers care ia naștere independent din artera pudendală vascularizează fața anterioară a anusului. Ramurile terminale ale arterei pudendale și ale arterei hemoroidale inferioare vascularizează musculatura la diferite niveluri, ajungând în țesutul areolar subepitelial al canalului anal (pecten) și la nivelul *annulus hemoroidalis* al rectului și se anastomozează cu ramurile terminale ale arterei hemoroidale superioare și în mică măsură cu arterele ce vascularizează veziculele seminale. Ramuri de calibru mai mare ce provin din artera pudendală și artera hemoroidală inferioară însoțesc planurile fasciale definind diviziunile sfincterului anal extern.

Artera hemoroidală inferioară ia naștere din artera pudendală, traversează regiunea postero-laterală a fosei ischio-rectale, se găsește ulterior într-o teacă formată prin reflectarea fasciei pelvine superficiale împreună cu două vene comitante, câteva vase limfatice și uneori câteva terminații

nervoase. Se descriu uneori una sau mai multe ramuri arteriale care pleacă din artera pudendală.

Artera hemoroidală inferioară se divide în trei ramuri principale. Primul ram are un traiect posterior şi ascendent şi vascularizează regiunile adiacente ale muşchiului *obturator internus*, *gluteus maximus* şi *levator ani*. Cel de al 2-lea ram arterial se direcţionează către musculatura anală posterioară, de la nivelul său luând naştere alte trei ramuri de dimensiuni mai mici, una care vascularizează ligamentul ano-coccigian şi musculatura adiacentă, cel de-al 2-lea vascularizează partea posterioară a musculaturii ano-rectale ajungând în canalul anal în spaţiul dintre muşchiul *subcutaneus* şi muşchiul *superficialis* lateral de comisura posterioară. Cel de al 3-lea ram, având calibrul cel mai mare, este direcţionat către regiunea laterală a sfincterelor anale, pe care le vascularizează prin ramuri mici care iau naştere la niveluri diferite şi care în final ajung la musculatura subepitelială şi se anastomozează cu ramuri ale arterelor hemoroidale mijlocii şi inferioare.

Ramul perinealis transvers anterior ia naştere din artera pudendală şi poartă numele de artera sfincteriană anterioară. Acest ram se ramifică din artera pudendală înainte ca acesta să dea naştere ramurii perineale, trunchiul principal al arterei pudendale se situează între staturile ligamentului triunghiular ca ulterior să vascularizeze penisul. Artera perineală ajunge pe faţa anterioară a canalului anal şi vascularizează musculatura canalului anal pentru a se anastomoza cu ramurile terminale ale arterei hemoroidale inferioare.

Artera sacrată mijlocie are un traiect descendent către faţa medială a sacrumului, posterior de fascia profundă, ajungând la corpul ano-coccigian pe care îl vascularizează şi coccis în final ramificându-se în pielea care acoperă coccisul şi ligamentul coccigian [9, 10].

VASCULARIZAŢIA RECTULUI

Artera mezenterică inferioară imediat sub trunchiul arterial sigmoidian se continuă în regiunea rectală la nivelul căreia se termină prin artera hemoroidală inferioară. Artera hemoroidală superioară este însoţită de vena cu acelaşi nume, are un traiect în fascia subseroasă a mezorectului. Ajungând la nivelul peretelui rectal la nivelul celei de-a doua vertebre sacrate se divide în două ramuri principale drept şi stâng care ajung la nivelul fasciei proprii rectale ca în final să perforeze peretele rectal pentru a ajunge în submucoasă.

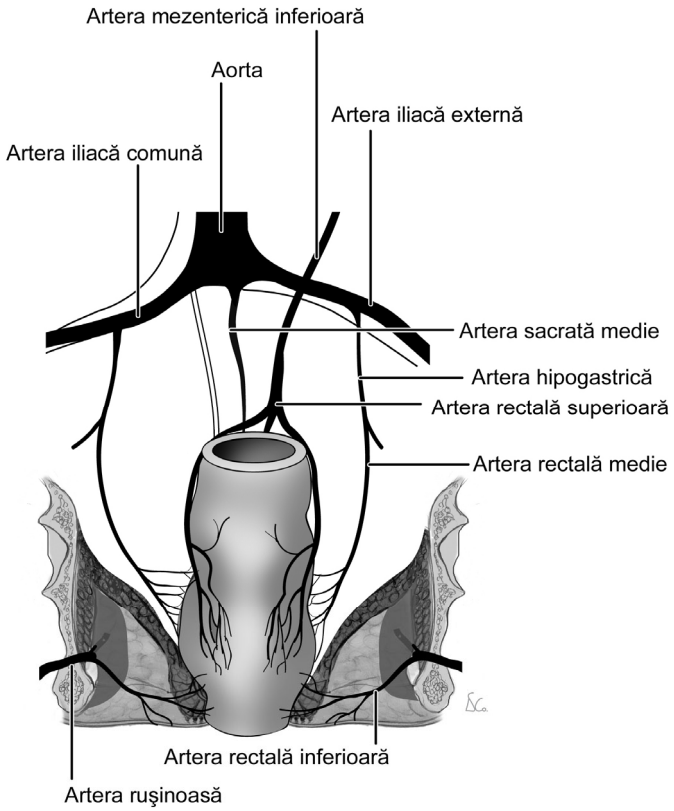


Figura 47.7. Vascularizaţia rectului.

Cele două ramuri drept şi stâng dau naştere unor ramuri arteriale secundare laterale care se ramifică în jurul regiunii superioare a rectului, perforându-i musculatura, ajungând la nivelul submucoasei unde se anastomozează cu capilarele venoase corespunzătoare.

RAMUL PRINCIPAL DREPT

Are un traiect descendent şi penetrează musculatura rectală la 2 cm deasupra liniei ano-rectale ajungând în submucoasă unde se divide într-un ram anterior şi unul posterior. Ramul anterior se continuă până la nivelul *annulus hemoroidalis* fără a se diviza în timp ce ramul posterior după ce ajunge la nivelul *annulus hemoroidalis* în cadranul posterior se divide în ramuri arteriale de mici dimensiuni dintre care una ajunge în regiunea centro-laterală şi cealaltă de linia mijlocie a *annulus hemorroidalis*.

RAMUL PRINCIPAL STÂNG

Însoţit de venele comitante ramul principal stâng perforează peretele rectal şi ajunge în submucoasă unde se divide în două ramuri terminale, un ram anterior care ajunge la nivelul *annulus hemorroidalis* la nivelul cadranului anterior stâng şi unul posterior ajungând la nivelul *annulus hemorrhoidalis* în cadranul posterior stâng. Venele comitante însoţesc vascularizaţia arterială iar la nivelul rectului terminal realizează o reţea anastomotică capilară arteriovenoasă, împreună cu inoscularea din plexurile inferioare şi într-o mai mică măsură din vena hemoroidală mijlocie pentru a forma plexul hemoroidal intern sau superior.

VASCULARIZAŢIA VENOASĂ A RECTULUI

Venele urmăresc traiectul arterelor care vascularizează rectul. La nivelul marginii anale, venele hemoroidale inferioare sunt proieminente alcătuind aranjamente de tip plexiform cunoscut sub numele de plexul hemoroidal extern. Ramurile terminale ale acestui plex se anastomozează la nivelul canalului anal cu ramuri ce provin de la nivelul plexului hemoroidal superior.

LIMFATICELE RECTULUI

Din punct de vedere clinic limfaticele perineului, canalului anal şi rectului trebuie să fie considerate ca făcând parte dintr-un sistem în care anastomoze multiple pot fi descrise [4, 7].

LIMFATICELE ANO-RECTALE

Se pot grupa astfel:
1. grupul perianal
2. grupul ano-rectal
3. grupul extrarectal.

GRUPUL PERINEAL (SISTEMUL CUTANTAT SAU INFERIOR)

Acest grup drenează straturile superficiale şi profunde ale tegumentului perianal. Trunchiurile colectoare aferente urmează, în general, pliurile perineo-scrotale sau labiale pentru a se termina în grupul infero-lateral al ganglionilor inghinali fiind acoperite de plexul lombar şi gluteal.

GRUPUL ANO-RECTAL

În regiunea canalului anal şi cea a sfincteriană a rectului se descriu trei plexuri limfatice: mucos, submucos şi intermuscular [4, 7].

Reţeaua limfatică mucoasă şi submucoasă se continuă cu cea rectală extinzându-se la nivelul canalului anal, se anastomozează cu plexul perianal, pentru ca ulterior să dreneze în ganglionii limfatici inghinali. Vasele limfatice submucoase sunt foarte bine reprezentate la nivelul coloanelor Morgagni descriindu-se atât canale aferente cât şi eferente.

Plexurile intermusculare sunt situate între stratul de musculatură longitudinală şi circulară extinzându-se în fosele ischio-rectale adiacente.

În porţiunea rectală a grupului ano-rectal prezintă diviziuni ale plexurilor şi anastomoze libere asemănătoare cu cele de la nivelul sigmoidului. Aceste plexuri comunică cu un grup de vase limfatice situate extrarectal. Sinusul limfatic rectal şi plexul submucos au un raport important cu fascia superficială pelvină în spaţiul supralevator şi retrorectal. Canale limfatice aferente şi eferente ale acestor plexuri ajung în reţeaua limfatică extrarectală.

GRUPUL EXTRARECTAL

Acest grup include vasele limfatice aferente care se formează la nivelul canalului anal şi ampulei rectale şi se întind lateral şi inferior implicând sfincterele anale sau ţesutul conţinut de fosele ischio-rectale. Ele au un traiect care urmăreşte ramificaţiile vaselor hemoroidale inferioare pentru a ajunge la nivelul fasciei obturatorii şi ganglionilor limfatici hipogastrici.

Zonele laterale îmbrăţişează ramificaţiile fasciei subseroase sau superficiale dintre peretele pelvin, muşchii levatori şi peritoneul de deasupra. Regiunea superioară include vasele limfatice şi ţesutul din spaţiul retrorectal şi nodulii limfatici Gerota din care vasele limfatice secundare se extind către cele ale mezorectului şi sigmoidului pentru a drena în ganglionii limfatici intercalaţi sau în cei paracolici, iliaci şi aortici. Majoritatea vaselor limfatice din sinusul limfatic rectal trec sau drenează în ganglionii limfatici ai acestor zone unul din cele mai importante puncte în diseminarea metastazelor cancerului ano-rectal.

INERVAŢIA ANO-RECTALĂ

Inervaţia regiunii ano-rectale este divizată în două sisteme; sistemul somatic sau cerebro-spinal şi cel autonom. Sistemul nervos autonom este subdivizat în trei grupe: toraco- lombar (simpatic), medular şi sacrat (parasimpatic). În pelvis inervaţia simpatică esenţială este realizată prin plexul hipogastric care este subdivizat în plexul superior, mijlociu şi inferior.

Plexul superior este cunoscut sub numele de nervul presacrat. Este format prin continuarea nervilor intermezenterici şi suplimentar prin ramuri din lanţul simpatic lombar. Se întinde de la bifurcaţia arterei aorte până la nivelul promontoriului sacrat. Se continuă în pelvis unde plexul se divide în ramuri hipogastrice (plexul mijlociu) care vor în însoţi arterele hipogastrice pentru a se termina în plexuri ample, plexurile secundare (plexul inferior). Acesta este situat la nivelul unde artera hemoroidală superioară ia naştere din artera hipogastrică pe faţa laterală a spaţiului pelvi-rectal. Plexuri mici, secundare se continuă şi se unesc cu lanţul ganglionar de-a lungul sacrului şi coccisului pentru a forma plexul ganglionar nepereche**.** Fibre ce provin din plexul mezenteric inferior se amestecă cu cele descrise anterior.

Fibrele nervoase parasimpatice (*nervi erigentes*) ajung în pelvis prin intermediul nervilor spinali sacraţi 2, 3, 4. Inervaţia canalului anal şi a musculaturii sale derivă din simpaticul cerebro-spinal şi din parasimpatic.

Inervaţia cerebro-spinală senzitivă şi motorie se realizează prin ramuri ale nervilor sacraţi 2, 3, 4 şi prin filamente nervoase coccigiene spinale mici. Acestea se distribuie nervilor periferici care ajung la musculatura anală, la limita scuamoasă a canalului anal şi ţesutul din vecinătate prin intermediul nervului hemoroidal, nervului sfincterian anterior, ramurilor perineale ale celui de-al 4-lea nerv sacrat şi filamentelor nervoase coccigiene.

Nervii hemoroidali inferiori sunt ramuri din nervul pudendal şi însoţesc vascularizaţia arterială cu acelaşi nume. Ei inervează cele trei diviziuni ale sfincterului extern şi se termină la nivelul tegumentului sau se pot continua la nivelul joncţiunii ano-rectale.

Nervul sfincterian anterior ia naştere independent din nervul pudendal, are un traiect transversal inervând musculatura anală antero-laterală şi ţesuturile adiacente.

Ramul perineal ce provine din al 4-lea nerv sacrat perforează muşchiul coccigian inervând pielea perianală. Filamentele spinale coccigiene se distribuie anterior şi posterior, ramurile posterioare se ramifică la nivelul tegumentului coccigian pentru a se inoscula cu ramurile nervoase dermice ale celui de-al 4-lea nerv sacrat, cele anterioare ramificându-se pentru a inerva corpul ano-coccigian şi tegumentul regiunii.

Inervaţia simpatică a rectului inferior, a canalului anal şi a musculaturii adiacente provine din trei surse:

1. Din plexul hipogastric superior (nervul presacrat) *via* plexul hipogastric inferior, fibrele simpatice însoţind ramurile arterei hemoroidale mijlocii pentru a se distribui în jurul joncţiunii ano-rectale. Ramurile nervoase viscerale care provin din nervii spinali ajung la nivelul plexului hipogastric inferior şi superior având o distribuţie similară.

2. Fibrele simpatice care provin din plexul mezenteric inferior se distribuie împreună cu ramurile terminale ale arterei hemoroidale superioare ajungând la nivelul *annulus hemorrhoidalis* a rectului inferior şi se continuă prin pecten pentru a ajunge la nivelul canalului anal şi tegumentului perianal.

3. Fibrele simpatice din nervii hemoroidali inferiori sunt fibre, parietale, care iau naştere din lanţul ganglionar sacrat şi coccigian, inervând glandele şi vasele pielii care înconjoară canalul anal.

Fibrele simpatice terminale care inervează rectul sunt reprezentate de două plexuri Meissner şi Auerbach. Plexul Auerbach (plex intermuscular) se ramifică între straturile musculaturii rectale circular şi longitudinal pentru a se continua în tendonul muşchiului *longitudinalis* pentru a asigura inervaţia simpatică a pielii perianale [6].

Plexul Meissner (plex submucos) inervează aparatul glandular al mucoasei ano-rectale. Se ramifică în stratul submucos al rectului dispunându-se în jurul şi între glande ajungând până la nivelul glandelor sebacee, sudoripare şi apocrine al pielii perianale (parasimpatic).

BIBLIOGRAFIE

1. Skandalakis JE, Gray Wood S, Embryology for surgeons, The embryological basis for the Treatment of Congenital Anomalies, 2nd edition, Williams & Wilkins, 1994, pg 366-404.
2. Moore KL, The developing Human, Clinically Orientated Embryology, 4th edition, 1988, Saunders.
3. Harkness LM, Baird DT, Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7 and 23: developmental stages in the post-implantation embryo, Hum Reprod Update, 1997, 3(1):3-23.
4. Noll, Carlton M. Procto-Basics. Medicus Publications, 1978, pp. 07-44.
5. Stanton, Frank D. Newer Concepts in Clinical Proctology. Clinton Massachusets: The Colonial Press Inc., 1958, pp. 05-45.
6. Gershon G. The second Brain, Harper Perennial, 1999, pp. 190-336.
7. Papilian V, Anatomia omului. Editura ALL, vol 2, 1998.
8. Lieberman DE, Yearbook of Physical Antropology, 2000, Wiley-Liss.
9. Testut et Latarjet, Traite d'anatomie humaine, 8ieme 1935.
10. Williams PL, Warwick R, et al., Gray`s Anatomy, 37th edition, 1989, Churchill Livingstone.
11. Di Marino V, Coppens R, Brunet C, Bases anatomiques de prélèvements d`oraganes abdominaux en vue de transplantations d`organes, Bull Assoc Anat, 1990;74: 5-13.

B. METODE DE EXPLORARE ÎN PATOLOGIA CHIRURGICALĂ COLO-RECTALĂ

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

SCREENING-UL GENERAL ÎN CANCERUL COLO-RECTAL

Studiile internaţionale au arătat că în mod excepţional cancerul colo-rectal apare în absenţa unor leziuni polipoide adenomatoase, indivizii cu antecedente de polipoză adenomatoasă colo-rectală având un risc crescut de a dezvolta cancer, îndepărtarea chirurgicală a adenoamelor modificând ulterior incidenţa cancerului colo-rectal. Timpul necesar transformării polipozei adenomatoase în cancer localizat şi ulterior în cancer metastatic este important în *screening*-ul efectuat pentru identificarea precoce a leziunilor de cancer colo-rectal. Aceste informaţii pot fi utilizate în determinarea intervalului de-a lungul căruia intrarea indivizilor într-un program de *screening* este eficientă în detecţia precoce a neoplaziei colo-rectale. Un studiu expert interdisciplinar efectuat de „*Agency for Health Care Policy and Research*" a estimat că este necesar să treacă aproximativ 10 ani pentru ca polipoza adenomatoasă să se transforme în cancer invaziv [1–4].

Persoanele cu semne sau simptome care sugerează prezenţa cancerului colo-rectal sau a polipilor colorectali nu ar trebui supuse *screening*-ului, acestea necesitând investigaţii clinice şi paraclinice pentru stabilirea certă a diagnosticului. Programele de *screening* debutează prin clasificarea nivelului de risc individual bazat pe antecedentele personale, heredo-colaterale şi istoricul medical, fapt care determină alegerea tipului de test. Persoanele de ambele sexe cu risc obişnuit de a dezvolta cancer colorectal ar trebui să intre într-un program de *screening* începând cu vârsta de 50 de ani, având informaţii despre posibilitatea de *screening*, avantajele şi dezavantajele asociate cu fiecare metodă, ca în final să aibă oportunitatea de a opta pentru una dintre variante. Dacă rezultatul testului este anormal, medicul ar trebui să poată recomanda o examinare structurală completă a colonului şi rectului prin colonoscopie.

Urmărirea prin colonoscopie este luată în considerare la pacienţii cu risc crescut, care au fost trataţi pentru cancer colo-rectal, au fost diagnosticaţi cu o formă de polipoză colo-rectală sau au o afecţiune predispozantă la apariţia neoplaziei, cum ar fi boala inflamatorie intestinală. Începând cu vârsta de 50 ani, *American Cancer Society* recomandă persoanelor care nu prezintă risc crescut de a dezvolta cancer colo-rectal un set de teste *screening* incluzând:

- **Testarea anuală a materiilor fecale pentru hemoragii oculte.**
- **Sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani.**
- **Examen baritat cu dublu contrast la fiecare 5 ani.**
- **Colonoscopie la fiecare 10 ani.**

Pentru stratificarea riscului, clinicienii ar trebui să evalueze riguros riscul individual înainte de efectuarea primelor investigaţii incluse în pachetul de *screening*, riscul fiecărui pacient fiind acela care va determina când se iniţiază testările, tipul şi frecvenţa executării acestora.

RAPORTUL COST/EFICIENŢĂ AL *SCREENING*-ULUI PENTRU DEPISTAREA CANCERULUI COLO-RECTAL

Raportul cost/eficienţă al *screening*-ului pentru depistarea cancerului colo-rectal se estimează a fi de aproximativ 40 000 $ pe an de viaţă câştigată, acesta fiind comparat cu costurile altor servicii preventive. O analiză a *National Cancer Institute,* SUA a demonstrat că nediagnosticarea precoce a

unei neoplazii colo-rectale curabile sau imposibilitatea aplicării unui program de prevenție eficient au un cost ulterior mult mai mare decât cel al *screening*-ului.

TESTE *SCREENING* RECOMANDATE PERSOANELOR CU RISC OBIŞNUIT

Subiecților fără risc crescut ar trebui la împlinirea vârstei de 50 de ani să li se ofere posibilitatea de a opta pentru una din modalitățile de *screening* pentru detecția cancerului colorectal. Prezentându-le pacienților varietatea testelor *screening* şi dându-le posibilitatea de a alege, creşte complianța acestora la programul de *screening*.

TESTAREA MATERIILOR FECALE PENTRU HEMORAGII OCULTE

Numeroase trialuri în care au fost incluse persoane cu vârste cuprinse între 50–80 ani, au arătat că testul hemoragiilor oculte efectuat cu guaiac în probe rehidratate şi nerehidratate, anual sau bianual, contribuie la scăderea mortalității prin cancer colo-rectal. Acest tip de teste are un avantaj clar, prin faptul că sunt non-invazive. Probele pot fi recoltate de pacienți acasă, nu necesită o pregătire în prealabil a colonului şi au costuri reduse. *Screening*-ul anual prin *FOBT (fecal blood occult test)* se efectuează utilizând un test pe bază de guaiac, concomitent cu restricții alimentare sau un test imunochimic, care nu necesită restricții în dietă. Studii multicentrice recomandă testarea anuală, deoarece are o sensibilitate mai mare de diagnostic decât *screening*-ul o dată la 2 ani. Testarea a două probe recoltate din trei scaune consecutive, pentru a se detecta prezența hemoragiilor oculte, utilizând o hârtie – test impregnată cu guaiac a evidențiat în trei trialuri controlate randomizat reducerea mortalității prin cancer colo-rectal. Deşi sensibilitatea unui singur test este scăzută în proporție de 30%–50%, un program de testare anuală repetată poate detecta aproximativ 92% din cancerele colo-rectale. S-a confirmat faptul că utilizarea anuală a *FOBT* cu rehidratare reduce mortalitatea prin cancer colo-rectal cu aproximativ 33% după 13 ani, testarea bianuală reducând mortalitatea cu 15% şi 18% după 7, 8 şi respectiv 10 ani fără rehidratare şi 21% cu rehidratare. Rehidratarea nu este recomandată, deşi rehidratarea hârtiei-test impregnate cu guaiac creşte sensibilitatea, rezultatele fals pozitive sunt numeroase. Noi teste pe bază de guaiac şi teste imunochimice, cu o sensibilitate îmbunătățită şi cu o specificitate acceptabilă sunt actualmente disponibile. Testele au ca principiu o reacție calitativă de culoare, ce se bazează pe activitatea pseudoperoxidazică a hematinei, care determină schimbarea culorii unei hârtii-test impregnate cu colorant. În momentul efectuării testului, în cazul unei reacții pozitive fenolul incolor, prin oxidare în prezența peroxidazei, se transformă într-o chinonă albastră. Oxidarea este însoțită de adiționarea peroxidului de hidrogen, în prezența catalizatorilor alimentari. Există însă şi alți catalizatori alimentari în dietă care ar trebui eliminați, pentru a obține o acuratețe crescută a testului. Carnea, unele legume şi alte alimente care conțin peroxidaze ar putea favoriza reacția în absența hemoglobinei, de aceea folosirea unui regim alimentar special în timpul testării şi cu trei zile anterior este necesară, chiar dacă în studii epidemiologice largi acest fapt nu a determinat îmbunătățirea rezultatelor. Restricțiile alimentare în timpul testării sunt în mod obişnuit indicate pentru a reduce numărul rezultatelor fals pozitive în cazul testelor pe bază de guaiac. Se poate interzice, totuşi, consumul de alimente ce conțin peroxidaze (fructe şi vegetale crude) sau proteine cu hem (carnea roşie). Rehidratarea creşte sensibilitatea testului pe seama specificității. Un *review* a trei trialuri clinice a concluzionat că restricțiile alimentare nu reduc numărul rezultatelor fals pozitive la vârstnici, în cazul testelor pe bază de guaiac cu sensibilitate scăzută şi că dietele foarte restrictive scad complianța la test a pacienților. Totuşi restricțiile alimentare afectează performanța testelor pe bază de guaiac cu sensibilitate crescută, mult mai recent introduse în practică. Restricțiile alimentare ar trebui să se limiteze doar la îndepărtarea cărnii roşii din dietă timp de trei zile, înainte de efectuarea testului. *Haemoccult* este singurul test *screening* evaluat în trialuri randomizate, controlate şi reprezintă cel mai acceptabil compromis între sensibilitate, specificitate şi cost. Este pozitiv dacă detectează

cel puțin 20 mg hemoglobină/1 g materii fecale, în condițiile în care pierderile sangvine „normale" gastro-intestinale nu depășesc 2 ml/ zi. Complianța populațiilor supuse *screening*-ului variază foarte mult (20–70%), fiind sub pragul necesar unei eficiențe maxime (70%). Procentul de teste pozitive reprezintă circa 10% din total, iar valoarea predictivă este cuprinsă între 8–12% pentru carcinoame şi 20–40% pentru adenoame. Peste 50% din rezultate sunt fals pozitive, prin sângerări din afecțiuni non-neoplazice sau datorate unor alte substanțe din fecale cu activitate peroxidazică. Pe de altă parte, *Haemoccult* nu detectează peste 40% din cancerele colo-rectale curabile şi 75% din adenoame (rezultate fals negative), ca urmare a caracterului intermitent al sângerării. În pofida acceptabilității limitate, eficiența utilizării *Haemoccult* ca test de *screening* pare semnificativă, deoarece cancerele colo-rectale depistate prin *Haemoccult* sunt în stadii precoce (Dukes A şi B), față de cele diagnosticate prin depistare individuală, ceea ce conferă o şansă de curabilitate mai mare. A fost dovedită scăderea mortalității prin cancer colo-rectal cu 33% la cei care au utilizat *Haemoccult*, față de martor [4, 10].

Există teste cantitative pentru sângerările microscopice *(HemoQuant),* a căror valoare predictivă este mai mare şi, de asemenea, teste imunologice de depistare a hemoragiilor oculte prezente în scaun, prin utilizare de anticorpi monoclonali anti-hemoglobină umană. Acestea sunt mai sensibile, mai complexe şi, în plus, păstrează o rată înaltă de rezultate fals negative, inerente predictibilității reduse a depistării hemoragiilor oculte în materiile fecale. De asemenea, testul cu imunofluorescență pentru identificarea hemoragiilor oculte, care are la bază transformarea hemoglobinei în porfirină fluorescentă, detectează 5–10 mg de hemoglobină/1 g de materii fecale, are o sensibilitate mai ridicată, însă reacțiile fals pozitive pot apărea destul de des. Dintre factorii ce pot afecta acuratețea metodei menționăm dieta, ingestia de substanțe iritante gastro-intestinale (AINS), numărul testelor, intervalul dintre ele. Rezultatele *screening*-ului pe un lot de 46 000 indivizi au fost următoarele: 89,3% sensibilitate, 92,7% specificitate, 25% rezultate pozitive pentru cancer colo-rectal. Studii statistice efectuate în populația generală au evidențiat 2–6% teste pozitive pentru cancer, posibilitatea detectării unui cancer fiind de 2–5%, iar a unui polip de 20%. Cazurile de cancer descoperite au reprezentat 0,03%, polipii 0,06%, dar nu a putut fi precizată rata mortalității, nici dacă aceasta a fost mai mică decât cea obținută pe un lot de indivizi controlat statistic.

Posibilitatea efectuării la domiciliu sub forma unor pulberi care se adaugă în apa de la toaletă *(Colocare Test)* şi posibilitatea autointerpretării rezultatelor a crescut complianța pacienților la acest test. În cazul unui test considerat pozitiv, pacientul va repeta examinarea de 3 ori la 2 zile interval, iar în cazul menținerii pozitivității se va prezenta la medic pentru recomandări specifice. Pacienților care se testează pozitiv la oricare din cele trei probe, trebuie să li se recomande efectuarea unei colonoscopii.

Dezavantajele *FOBT* sunt acelea că acesta nu poate detecta mulți dintre polipi şi anumite tipuri de cancere. Majoritatea persoanelor care au testat pozitiv pentru prezența hemoragiilor oculte nu prezintă neoplazie colo-rectală şi vor fi forțați să suporte riscul, costurile şi disconfortul unei colonoscopii, fără să aibă vreun beneficiu. Colonoscopia este recomandă pentru toți cei care se testează pozitiv *FOBT,* deoarece reprezintă procedura de diagnostic utilizată în majoritatea trialurilor şi datorită faptului că este sensibil mai specifică decât clisma baritată cu dublu contrast în detecția tumorilor mici şi a polipilor. În trialul *Minnesota Colon Cancer Control Study* după 13 ani, grupul care a fost supus *screening*-ului anual a arătat o reducere cu 33% a mortalității prin cancer colo-rectal, în timp ce în cazul grupului care a fost supus *screening*-ului bianual s-a arătat o scădere cu doar 5% a mortalității prin cancer colo-rectal, date în concordanță cu rezultatele obținute prin *screening* bianual în două trialuri europene. Combinația dintre rezultatele celor două grupuri a relevat o scădere cu 19% a riscului de deces prin cancer colo-rectal la pacienții supuşi *screening*-ului.

O metaanaliză a patru megatrialuri a arătat o reducere semnificativă a mortalității prin cancer colo-rectal la pacienții la care s-a practicat acest tip de *screening* – 16%.

De asemenea, s-a evidențiat că incidența cancerului colo-rectal s-a redus în grupul-test. Un

studiu al *screening*-ului prin colonoscopie, la pacienți cu vârste cuprinse între 40 şi 49 de ani confirmă că, neoplaziile colo-rectale au o frecvență scăzută la pacienții din acest grup de vârstă, susținând astfel recomandările începerii *screening*-ului după vârsta de 50 de ani la persoanele cu risc obişnuit de a dezvolta cancer colorectal [5–7].

TESTE IMUNOCHIMICE PENTRU DETECTAREA HEMORAGIILOR OCULTE

Au ca principiu reacții complexe, ce utilizează anticorpi monoclonali şi/sau policlonali, care detectează integral proteina globinică din hemoglobina umană. Dacă hemoglobina este prezentă în scaun, anticorpul utilizat de test se va ataşa de hemoglobină (antigenul), rezultând o reacție pozitivă. Pentru acest tip de test problema restricțiilor alimentare este rezolvată, reacția având loc doar în prezența hemoglobinei umane. Deşi cu o sensibilitate crescută, datorită costului ridicat, testele imunochimice nu sunt utilizate pe scară largă. Doar un număr limitat de indivizi au fost supuşi *screening*-ului pentru depistarea *CCR* prin utilizarea de teste imunochimice; s-a observat totuşi faptul că sunt ca sensibilitate şi specificitate cel puțin egale cu testele pe bază de guaiac.

În anul 2001 *Food and Drug Administration (SUA)* a probat utilizarea unui nou test imunochimic pentru detectarea hemoragiilor oculte *(!nSure™)*, care detectează doar partea globinică a hemoglobinei. Globina, la trecerea prin tractul digestiv superior este digerată, testul fiind astfel specific pentru hemoragiile oculte de la nivelul colonului şi rectului. Acest test diferă de celelalte teste imunochimice prin modul de recoltare al probelor şi modul de cuantificare al rezultatelor. Astfel, se utilizează o perie cu care se recoltează proba de la suprafața scaunului direct din vasul de toaletă, ulterior materiile fecale recoltate se depun pe o hârtie-test şi sunt lăsate să se usuce într-un dispozitiv special. Odată proba uscată, se consideră hemoglobina stabilă şi hârtia-test poate fi trimisă la laborator, unde, o bandă-test imunocromatografică, ce prezintă o linie-test şi o linie de control se inseră în dispozitivul special în care se găseşte proba. Se adaugă lichid de diluție, care favorizează migrarea hemoglobinei către banda test. Dacă hemoglobina este prezentă la nivelul probei, se va lega de anticorpul policlonal prezent la nivelul benzii-test, marcând-o. Un test pozitiv va prezenta două linii roşii (linia de control). Un studiu asupra unui grup de 240 de persoane cu risc crescut de a dezvolta cancer colo-rectal, cărora li s-au recoltat două probe de scaun, a evidențiat o sensibilitate de detecție de 87% pentru cancerul colo-rectal şi de 47,7 % pentru adenoamele cu dimensiuni mai mari de 10 mm. Un alt studiu, care a testat persoane în vârstă de 40 ani cu risc obişnuit de a dezvolta cancer colo-rectal a relevat o specificitate de 97,7%; în cazul testării unor persoane cu vârstă sub 30 de ani specificitatea a fost de 97,8%. Rezultatele testului au fost verificate prin colonoscopie. Testele de complianță efectuate de fabricant au relevat că acuratețea *!nSure™* nu este influențată de consumul de alimente ce conțin peroxidaze, de dezinfectanții şi odorizanții pentru toaletă. Pentru a se demonstra efectul hemoragiilor gastro-intestinale superioare asupra testului, doi subiecți sănătoşi au ingerat câte 20 ml de sânge autolog imediat după recoltare. S-au prelevat probe de scaun cu o zi înainte de ingerarea sângelui şi din fiecare scaun după ingerare, în total un număr de 6 probe şi au fost testate prin *!nSure™*. Nici una din probe nu a testat pozitiv pentru hemoragii oculte, confirmând astfel specificitatea testelor imunochimice. În comparație cu testele pe bază de guaiac, testele imunochimice au o specificitate crescută, o complianță mai bună din partea pacienților, datorită lipsei impunerii restricțiilor alimentare, însă prezintă dezavantajul unei disponibilități clinice reduse şi o sensibilitate redusă. Recomandările actuale ale *American Cancer Society* pentru *screening*-ul şi supravegherea în vederea detecției precoce a polipilor adenomatoşi şi a cancerului colo-rectal includ următoarea afirmație: „*În comparație cu testele pentru hemoragii oculte pe bază de guaiac testele imunochimice sunt mult mai* patient-friendly *şi par a fi egale sau chiar superioare acestora în privința sensibilității şi specificității*”, fapt pentru care testele imunochimice pentru hemoragii oculte se află pe lista recomandărilor *screening*-ului standard pentru cancerul colorectal [8–10].

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBILĂ

A înlocuit treptat sigmoidoscopia rigidă, fiind actualmente inclusă între testele standard de *screening* pentru cancerul colo-rectal, având uneori indicație să se efectueze în combinație cu testul hemoragiilor oculte. Avantajele acestei metode față de recto-sigmoidoscopia rigidă sunt certe. Prin recto-sigmoidoscopie flexibilă sunt depistate cel puțin 80% din toate cancerele colo-rectale şi 95% din toate adenoamele, deoarece 2/3 din neoplaziile proximale (colon drept) au ca markeri adenoame distale care pot fi identificate cu rectosigmoidoscopul de 60 de cm. Acest test este un examen de depistare a tumorilor de colon distal şi de identificare a markerilor de risc ai cancerului colonic proximal.

American Cancer Society recomandă efectuarea unei sigmoidoscopii o dată la 5 ani. Patru studii tip *case-control* au raportat că sigmoidoscopia se asociază cu scăderea mortalității prin cancer colo-rectal, cel mai important dintre acestea semnalând că *screening*-ul prin sigmoidoscopie reduce mortalitatea prin cancer colo-rectal cu 65% pentru leziunile situate în zona de accesibilitate a sigmoidoscopului. Riscul de apariție al cancerului colo-rectal, dincolo de zona de accesibilitate a sigmoidoscopului nu a scăzut, confirmând astfel validitatea studiului. Un interval de 5 ani între examinări reprezintă o alegere conservativă. Există studii care confirmă scăderea mortalității prin cancer colo-rectal, raportată la *screening*-ul prin sigmoidoscopie, fapt semnalat până la 10 ani de la ultimul test. Repetarea unei colonoscopii la 5 ani după o sigmoidoscopie negativă a identificat în câteva cazuri procese cariokinetice avansate, evoluție rar întâlnită după polipectomii. Intervalul de reexaminare este mai scurt decât în cazul colonoscopiei, sigmoidoscopia flexibilă având o sensibilitate mai scăzută, chiar şi la nivelul ariei examinate, datorită tehnicii şi calității pregătirii intestinului, experiența variabilă a examinatorilor, efectul disconfortului pacientului, spasmul din momentul introducerii colonoscopului. Un interval de 10 ani pare a fi corect ales când examinarea este efectuată de o persoană cu experiență la un pacient bine pregătit şi care a fost examinat până la nivelul flexurii splenice a colonului. Decizia efectuării colonoscopiei după detectarea unui neoplasm colo-rectal prin sigmoidoscopie flexibilă este controversată şi ar trebui să fie individualizată. Factorii asociați cu riscul crescut pentru neoplazie avansată situată proximal sunt vârsta mai mare de 65 de ani, adenoame distale de tip vilos, adenoame cu dimensiuni peste 1 cm, adenoame distale multiple şi istoric familial pozitiv de cancer colo-rectal. Polipii mai mari de 1 cm detectați prin sigmoidoscopie flexibilă ar trebui tratați ca şi adenoamele, deoarece în majoritatea cazurilor, aceştia sunt de tip adenomatos. În cazul polipilor cu dimensiuni mai mici de 1 cm, doar biopsia va putea face distincția dintre tipul hiperplastic şi cel adenomatos. Identificarea elementelor viloase cu grad crescut de displazie poate fi folositoare în luarea deciziei de efectuare sau nu a colonoscopiei, fapt greu de realizat în cazul polipilor adenomatoşi cu un diametru mai mic de 1 cm. Studii recente au evidențiat că riscul de apariție a neoplaziei avansate proximale la persoane care prezintă doar polipi hiperplastici la nivelul colonului distal este comparabil cu riscul persoanelor care nu prezintă polipi distali. Mai multe studii au arătat că prevalența adenoamelor proximale avansate la pacienții fără adenoame distale este de 2–5%. Analiza rezultatelor colonoscopiei efectuate la 2885 de persoane sugerează că sigmoidoscopia flexibilă, urmată de colonoscopie, în cazul descoperirii unui polip, poate identifica 70–80% dintre pacienții cu neoplazie proximală avansată. Într-un trial controlat randomizat *screening*-ul prin sigmoidoscopie flexibilă, urmat de colonoscopie, când au fost detectați polipi, a fost asociat cu o reducere a incidenței cancerului colorectal cu aproximativ 80% [11–13].

Un singur studiu prospectiv controlat *Thiis-Evenson* a oferit *screening* endoscopic randomizat la 400 de pacienți şi a concluzionat după un *follow-up* de 13 ani o scădere semnificativă a incidenței cancerului colo-rectal.

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBILĂ COMBINATĂ CU COLONOSCOPIA

Se recomandă *screening*-ul *FOBT* în fiecare an, combinat cu efectuarea sigmoidoscopiei flexibile o dată la 5 ani. Când se efectuează ambele teste, *FOBT* trebuie efectuat primul.

Efectul acestei strategii combinate de *screening* în reducerea mortalității nu a fost niciodată studiat direct în trialuri randomizate. Se presupune că această combinație în *screening* are rezultate mai bune decât *screening*-ul printr-o singură metodă, din mai multe motive: *FOBT* poate avea o sensibilitate mai scăzută în detectarea leziunilor de colon distal, studiile *case-control* raportând că, atât *screening*-ul prin *FOBT,* cât şi cel prin sigmoidoscopie flexibilă este asociat cu reducerea mortalității prin cancer colo-rectal. Un trial controlat non-randomizat a raportat de curând o reducere cu 43% (statistic nesemnificativ) a mortalității persoanelor supuse *screening*-ului prin *FOBT* şi sigmoidoscopie flexibilă, în raport cu pacienții la care *screening*-ul s-a efectuat doar prin sigmoidoscopie flexibilă. Un studiu recent a evidențiat că în timp ce sigmoidoscopia flexibilă identifică 70% din pacienții ce prezintă neoplazie avansată, completarea *screening*-ului cu efectuarea *FOBT* creşte rata detecției cu 70%. Două trialuri controlate randomizat au evidențiat că o singură examinare *FOBT* pozitivă detectează mai puține neoplasme în stadiu avansat decât o examinare prin ambele metode. În unul din aceste studii efectuarea celor două teste ca *screening* inițial a reuşit detectarea a de 3 ori mai multor neoplazii avansate şi de 5 ori mai mulți polipi adenomatoşi [14–16].

COLONOSCOPIA

American Cancer Society recomandă efectuarea colonoscopiei o dată la 10 ani, începând cu vârsta de 50 de ani. Colonoscopia este în momentul actual examenul *screening* de cea mai mare acuratețe în diagnosticarea leziunilor sugestive pentru cancer colo-rectal. Colonoscopia îşi justifică utilizarea în cadrul *screening*-ului colo-rectal, deoarece permite vizualizarea mucoasei întregului colon si a rectului, până la ileonul terminal, făcând posibilă intervenția directă asupra leziunilor premaligne. În acest scop se folosesc fibre optice cuplate la o cameră video, care îmbunătățesc sensibil rezoluția imaginii. Colonoscopia este metoda cea mai sigură de detectare a polipilor mai mici de 1 cm, permițând biopsia, polipectomia, dilatarea stricturilor colice.

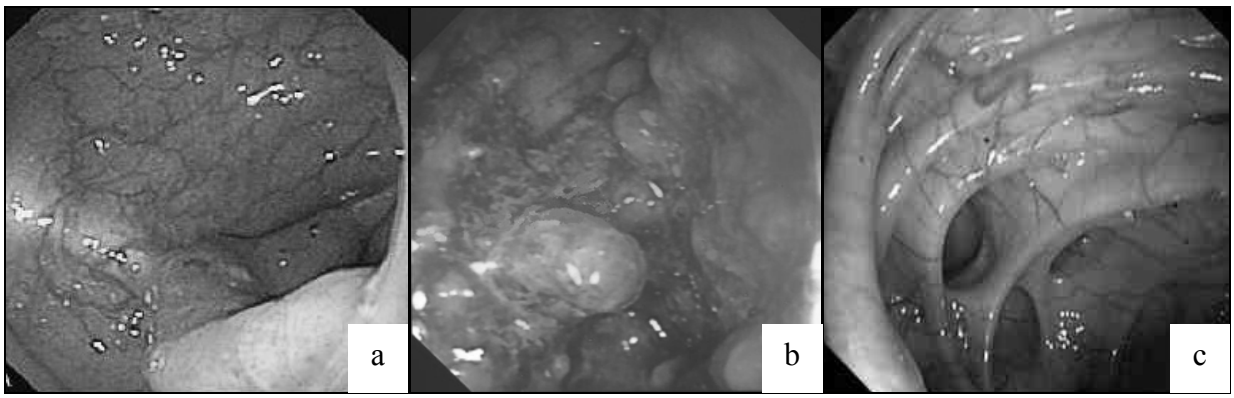


Figura 47.8. Colonoscopie, a. leziune neoplazică colonică, b. polipoză colonică, c. diverticuloză colonică.

Avantajele colonoscopiei sunt: o bună complianță în rândul pacienților selectați, permite sedarea bolnavului, precum şi urmărirea funcțiilor vitale şi a gradului de oxigenare sangvină.

Colonoscopia este un procedeu sigur, complicațiile majore (sângerări, complicații postanestezie, perforații) apărând în doar 0,2% din cazuri. Metoda este utilă şi în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale, diverticulozelor, volvulus-ului intestinal, hemoragiilor gastro-intestinale, megacolonului netoxic, extragerea corpilor străini şi, de asemenea, în dilatarea stricturilor colice. Pentru a decela un polip adenomatos este necesar ca întreg cadrul colic să fie vizualizat endoscopic, deoarece în 1/3 din cazuri apar leziuni asociate. Polipii adenomatoşi necesită mai mult de 5 ani pentru a deveni semnificativi din punct de vedere clinic, colonoscopia nefiind indicată a fi efectuată mai frecvent de 3 ani.

Studiile nu relevă că *screening*-ul doar prin colonoscopie reduce mortalitatea prin cancer colo-rectal a persoanelor cu risc obişnuit. În două studii

de cohortă asupra persoanelor care prezintă polipi adenomatoşi, colonoscopia a fost raportată ca scăzând semnificativ incidența cancerului colo-rectal. Dezavantajul colonoscopiei este reprezentat de costul ridicat, riscurile pe care le implică, neplăcerile pe care le provoacă pacientului mai mult decât alte tipuri de teste. Un studiu de cohortă efectuat pe 154 de persoane asimptomatice, cu risc scăzut de a dezvolta cancer colo-rectal şi care au prezentat un examen colonoscopic negativ pentru suspiciunea de *CCR* a evidențiat o incidență a neoplasmelor colo-rectale mai mică de 1% la a doua colonoscopie efectuată 5 ani mai târziu, acest fapt confirmând recomandarea de efectuare a colonoscopiei la o perioadă de 10 ani după vârsta de 50 de ani pentru pacienții fără risc crescut de a dezvolta cancer colo-rectal [1–10].

CLISMA BARITATĂ CU DUBLU CONTRAST

Nu există trialuri randomizate finalizate care să evalueze dacă *screening*-ul prin clisma baritată cu dublu contrast *(CBDC)* reduce incidența sau mortalitatea prin cancer colo-rectal la persoanele care prezintă risc obişnuit de a dezvolta cancer colo-rectal. Sensibilitatea metodei pentru detectarea polipilor de dimensiuni mari şi a leziunilor neoplazice este substanțial redusă în raport cu eficacitatea colonoscopiei, metoda nepermițând polipectomia sau biopsierea leziunilor suspecte [17–19].

În acelaşi timp, un dezavantaj al *CBDC* este identificarea unor artefacte ca fiind leziuni neoplazice sau cu potențial neoplazic. Pacienții cu examen baritat anormal necesită efectuarea unei colonoscopii pentru confirmare. Recent, într-un studiu tip *case-control screening*-ul prin *CBDC* a fost asociat cu o reducere cu 33% a mortalității prin cancer colo-rectal. Un studiu prospectiv al *screening*-ului *CBDC* pentru urmărirea populației cu risc obişnuit a evidențiat că prin acest test s-au detectat 53% din polipii adenomatoşi cu dimensiuni de 6–10 mm şi 48% dintre cei cu dimensiuni mai mari de 1 cm. Într-un studiu non-randomizat efectuat pe 2193 de pacienți cu cancer colo-rectal sensibilitatea depistării cancerului a fost de 85% prin *CBCD* şi de 95% prin colonoscopie. Stabilirea frecvenței efectuării clismei baritate cu dublu contrast nu a fost foarte bine studiată. A fost sugerată efectuarea la un interval de 5 ani, estimare bazată pe cunoaşterea evoluției unui polip fără leziuni maligne către displazie, care se petrece în aproximativ 10 ani de evoluție. De asemenea, trebuie semnalată cunoaşterea sensibilității scăzute a metodei în detecția polipilor adenomatoşi mici. *CBDC* este din ce în ce mai puțin utilizată în *screening*-ul cancerului colo-rectal, speranța fiind că acest examen va dispărea prin înlocuirea sa cu *CT colonografia* [20].

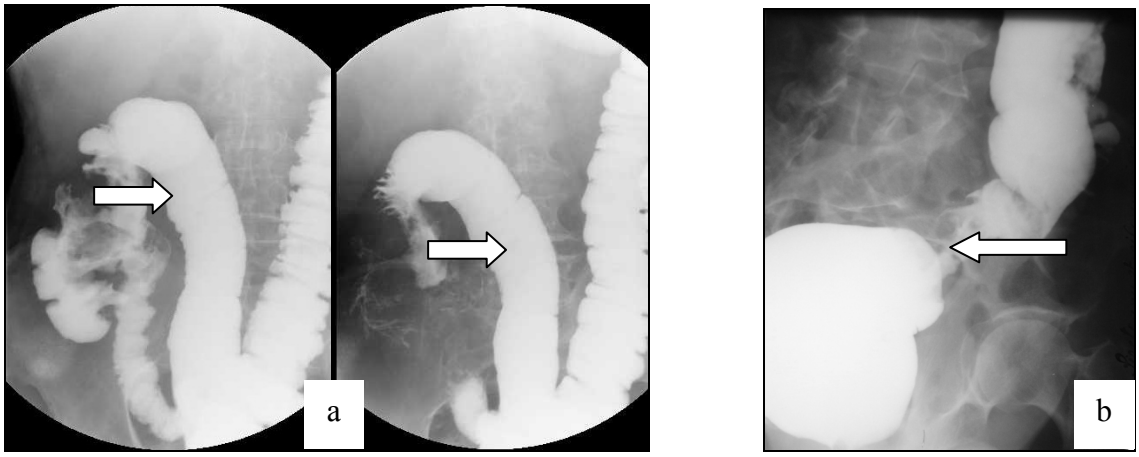


Figura 47.9. Clismă baritată, neoplasm colonic: a. unghi hepatic, b. Sigmoidian (Clinica III Chirurgie Iaşi).

ECOGRAFIA ENDORECTALĂ

Este o explorare foarte utilă în stadializarea preterapeutică a cancerului rectal. Foloseşte aceleaşi principii ca cele ale ecografiei convenționale, utilizând o sondă rigidă endo-rectală cu un traductor radial cu o frecvență de 7–10 MHz.

Ecografia endorectală poate pune în evidenţă întreaga structură a peretelui rectal cu cele cinci straturi, putând evidenţia gradul de penetrare a tumorii în peretele rectal şi de asemenea poate evidenţia ganglionii limfatici din vecinătatea tumorii.

Acurateţea stadializării cancerului rectal prin ecografie endorectală şi aprecierea interesării ganglionilor limfatici se apreciază până la 80–90% [20].

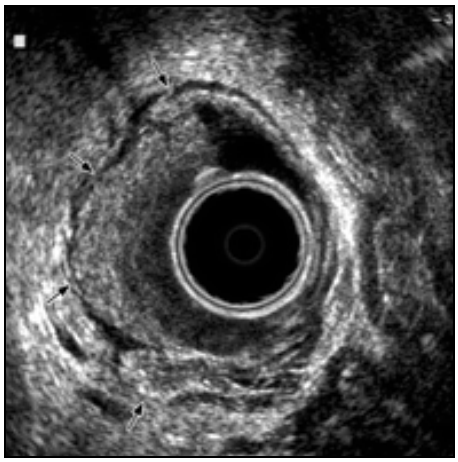


Figura 47.10. Ecografie endorectală. Tumoră viloasă rectală (Clinica III Chirurgie Iaşi).

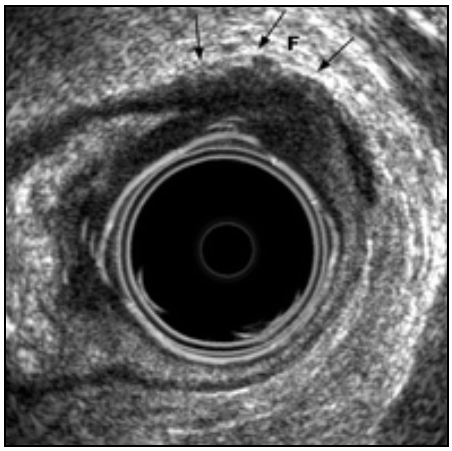


Fig. 47.11. Ecografie endorectală. Neoplasm rectal cu extensie în mezorect (Clinica III Chirurgie Iaşi).

IMAGISTICA PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ

Face parte din explorările imagistice folosite pentru aprecierea relaţiei procesului tumoral rectal cu mezorectul şi fascia mezorectului permiţând în felul acesta stadializarea preterapeutică precum şi alegerea strategiei terapeutice. Pe secţiunile transversale peretele rectal poate fi corect apreciat la nivelul fiecărui strat. Stratul mucos apare ca o line fină cu intensitatea semnalului joasă sub care se găseşte un strat mai gros cu semnal de intensitate înaltă. Musculara proprie a rectului poate fi observată cu cele două straturi intern circular şi extern longitudinal. Stratul extern prezintă un aspect neregulat determinat de vasele care pătrund la acest nivel. Grăsimea de la nivelul mezorectului prezintă semnal de intensitate ridicată şi permite vizualizarea fasciei mezorectului şi vecinătatea cu celelalte elemente anatomice pelvine.

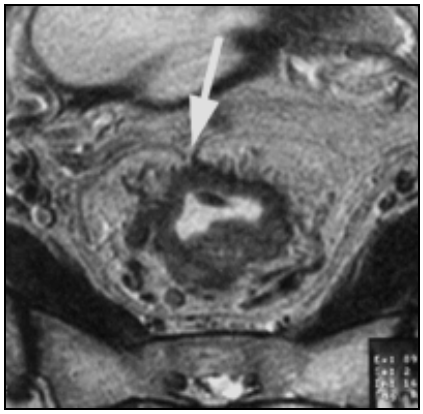


Figura 47.12. IRM Cancer rectal (Clinica Radiologică Spitalul Sf. Spiridon Iaşi).

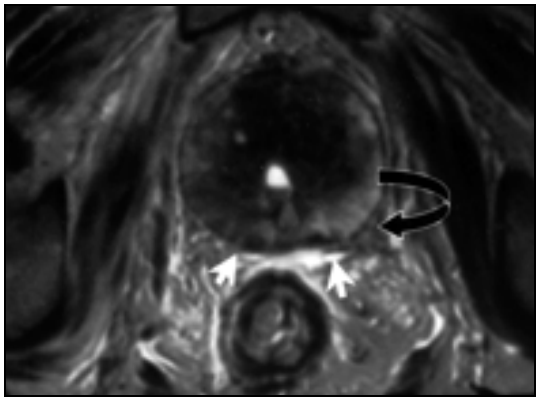


Figura 47.13. IRM Cancer rectal – Fascia Denonvilliers (Clinica Radiologică Spitalul Sf. Spiridon Iaşi).

Aprecierea relaţiei cu fascia mezorectului permite astfel aprecierea interesării marginilor circumferenţiale de către tumoră.

CT COLONOGRAPHY (COLONOSCOPIA VIRTUALĂ)

Este o investigaţie imagistică în care calculatorul combină multiple imagini obţinute prin scanare CT

helicoidală, pentru a crea imagini bi- sau tridimensionale ale interiorului colonului. Aceste imagini pot fi rotate pentru a se obține diferite unghiuri de expunere, pentru ca, în final, combinarea lor să ducă la obținerea unei imagini complete a segmentului interiorului colonului care a fost supus examinării. Termenul de colonoscopie virtuală a fost folosit prima dată în 1994 de cercetătorii de la *Universitatea Wake Forest,* care au descris procedura ca fiind o simulare a unei colonoscopii convenționale. Alți termeni utilizați au fost: *„pneumocolon CT", „CT colography*", acceptată în momentul actual fiind denumirea de *„CT colonography"*. S-au elaborat anumite principii de bază, care trebuie urmate pentru executarea în condiții optime a investigației. Astfel, înainte de efectuarea testului este necesară pregătirea colonului, majoritatea clinicienilor recomandând o dietă de 48 de ore, al cărei rezultat să fie un reziduu colonic scăzut, completată de administrarea de *phospho-soda* şi *bisacodyl*. Acest tip de pregătire colonică lasă în colon fluid rezidual cu o compoziție similară cu soluția electrolitică de polietilen glicol. La fel ca şi în cazul colonoscopiei, reuşita examinării se raportează la pregătirea corectă a colonului. Acest fapt semnalează că *CT colonografia* nu renunță la unul din impedimentele colonoscopiei – pregătirea colonică. Un al doilea gest este reprezentat de insuflarea de aer în colon printr-un tub, la nivelul maxim al toleranței pacientului. Aerul poate fi înlocuit cu dioxid de carbon, ceea ce ar putea reduce disconfortul pacientului, dar nu şi complexitatea şi costul procedurii. În acest moment scanarea CT spiral se practică utilizându-se un obiectiv de 5 mm şi intervale de reconstrucție de 2–3 mm, cu pacientul atât în poziție de pronație, cât şi de supinație, pentru redistribuirea gazului la nivelul segmentelor colice, care ar putea să se colabeze în timpul examinării. Rezultatele obținute sunt afişate ca imagini 2D sau 3D în general, dar nu întotdeauna imaginile 2D fiind utilizate pentru identificarea leziunilor cu caracter suspect, accesarea celor 3D făcându-se pentru creşterea specificității examenului. Rezultatul este reprezentat de un mediu virtual, endoluminal, care permite medicului să vizualizeze întreg colonul relativ repede, avantajul real fiind că tehnologia CT helicoidală poate obține secțiuni multiple necesare pentru eficientizarea rezultatelor postprocesare. Realitatea virtuală a imaginii 3D permite vizualizarea suprafețelor ascunse, pliurilor şi flexurilor din unghiuri diferite. Utilizarea imaginilor 2D şi 3D împreună permite diferențierea între pliurile complexe ale haustrelor şi polipi şi între reziduuri fecale restante şi polipi. Rezultatele provenite din mai multe centre medicale din SUA care utilizează acest test au concluzionat că acuratețea *CT colonografiei* este similară cu cea a colonoscopiei clasice în ceea ce priveşte detecția polipilor cu dimensiuni mai mari de 10 mm, numărul rezultatelor fals pozitive fiind redus. Dacă examinarea este efectuată de radiologi experimentați, polipii cu dimensiuni mai mari de 10 mm sunt detectați cu o sensibilitate şi o specificitate mai mare de 90%, sensibilitatea scăzând cu aproximativ 50% în cazul polipilor cu dimensiuni mai mici de 5 mm. Există studii în care *CT colonografia* are rezultate bune în detecția cancerelor de colon clare, cu o sensibilitate de 100%, fără rezultate fals pozitive. Rezultatele a trei trialuri clinice finalizate recent au semnalat că sensibilitatea *CT colonografiei* în detectarea polipilor singulari de diverse mărimi este substanțial mai mare în cazul polipilor mai mici de 10 mm, decât în cazul polipilor de dimensiuni mai mici, cu dimensiuni între 6 şi 9 mm. Trebuie menționat faptul că majoritatea studiilor publicate implică pacienți cu risc crescut de dezvoltare a neoplaziei şi care sunt supuşi periodic reevaluărilor paraclinice. Trialuri ample care compară eficacitatea colonoscopiei clasice cu *CT colonografia* sunt în desfăşurare. *CT colonografia* oferă avantajul identificării unor leziuni potențial neoplazice, în special cele situate în vecinătatea complexului haustral, segment care nu poate fi explorat optim prin colonoscopia clasică. De asemenea, oferă pacientului posibilitatea de a alege efectuarea sau nu a polipectomiei. În cazul în care polipii sunt mici, hiperplastici, cu risc scăzut de degenerare neoplazică, beneficiul terapeutic al îndepărtării lor este redus, opțiunea pacientului împotriva polipectomiei necesitând însă o urmărire pe viitor a leziunilor. Speranța specialiştilor este că, pe viitor, *CT colonografia* va putea oferi o hartă care să semnalizeze cu o mare acuratețe numărul şi localizarea leziunilor cu potențial displazic. Limitările testului sunt multiple: rezultate fals pozitive în 15% din cazuri, datorită reziduurilor colonice, diverticulozei, complexe haustrale înguste

care pot fi confundate cu polipi, artefacte datorate prezenței unor proteze cu schelet metalic, lipsa experienței celor care interpretează imaginile, imposibilitatea polipectomiei. Într-un studiu realizat pe 3000 de persoane cu vârsta de aproximativ 65 ani, colonoscopia a evidențiat în 38% din cazuri leziuni neoplazice, dintre care 8% în stadiu avansat. Dacă examinarea s-ar fi făcut prin *CT colonografie,* aceasta ar fi trebuit să fie urmată de colonoscopie, pentru o eventuală intervenție locală asupra leziunilor (biopsie). De asemenea, una dintre limitările importante ale testului este reprezentată de identificarea cu o rată extrem de scăzută a adenoamelor plate care, în cazul degenerării neoplazice, au un prognostic nefast. Un fapt care nu poate fi neglijat este şi costul extrem de ridicat al examinării şi obligativitatea efectuării colonoscopiei clasice dacă se semnalează leziuni suspecte [20–22].

Datorită acestor limitări, testul nu se efectuează de rutină, neexistând încă studii care să releve superioritatea certă a *CT colonografiei,* în comparație cu alte teste *screening* pentru cancerul colo-rectal.

TESTAREA PREZENȚEI ADN-ului ÎN MATERIILE FECALE

Cancerul colo-rectal este o maladie în care multe dintre mutațiile ADN-ului asociate cu procesul carcinogenetic au fost identificate. Cunoaşterea acestor mutații este valoroasă în identificarea la examinarea probelor de scaun a ADN-ului tumoral. Este important de menționat varietatea mare a mutațiilor, neexistând o singură mutație care să fie exprimată în toate tipurile de cancer colo-rectal. Cercetările au arătat că ADN-ul este un marker bun, fiind stabil în materiile fecale, descărcat continuu prin exfoliere tumorală şi care, prin utilizarea testelor de amplificare, cum ar fi *PCR*, poate fi detectat rapid şi cu mare acurateţe. Studii clinice în care au fost testați un număr mic de pacienți, cu teste bazate pe examinarea scaunului pentru identificarea mutațiilor ADN multiple, au sugerat o sensibilitate şi o specificitate crescută pentru detecția atât a cancerului colo-rectal, cât şi a polipilor adenomatoşi premaligni. Recent, s-au publicat date despre detecția mutațiilor la nivelul genei *APC,* utilizându-se teste digitale de truncare proteică, cu specificitate la fel de mare ca testarea *PCR*. Astfel, fragmente de ADN tumoral amplificate mai mult de 1100 bp, prin *PCR* pot fi identificate şi purificate din probele de scaune recoltate în prezența sau în absența tumorilor sau a adenoamelor colo-rectale. Prezența fracțiunii moleculare *APC* mutante a fost semnalată la pacienții cu neoplazie în proporție de 0,4%–14,1%. Orice test care va evalua prezența în scaun de ADN mutant trebuie să aibă capacitatea să distingă o moleculă mutantă de aproximativ 250 molecule de tip sălbatic. Prin creşterea numărului de copii de *APC* examinate se poate realiza o creştere a sensibilității testului. Importantă este identificarea neoplaziei într-un stadiu precoce de evoluție, datorită potențialului de curabilitate crescut, prin îndepărtare chirurgicală sau endoscopică a acestor leziuni, detecția lor prin metode non-invazive, cum ar fi truncarea proteică digitală, având capacitatea de a reduce în viitor mortalitatea şi morbiditatea prin cancer colo-rectal. Un singur test de acest tip a fost evaluat în trialuri de mică amploare. *EXACT Science Corporation* din *Maynard, USA* a creat prototipul unui test multicomponent, care identifică prezența mai multor mutații punctiforme situate în 15 puncte, la nivelul genei k-ras, APC, p53, mutații la nivelul Bat-26 (marker de instabilitate microsatelită). Acest test multicomponent a fost evaluat într-un studiu clinic orb, efectuat pe 61 de persoane de la care s-a recoltat pentru testare o singură probă de scaun. Dintre subiecți, 22 erau cunoscuți ca având cancer colo-rectal, 11 aveau polipi adenomatoşi displazici de mari dimensiuni, iar 28 erau sănătoşi (diagnostic endoscopic). ADN-ul analizabil a fost recuperat din toate probele de scaun şi evaluat. Rezultatele obținute au arătat o sensibilitate de 91% pentru cancer, 82% pentru adenoame de dimensiuni mari şi o specificitate inițială de 93%. Excluzând mutațiile genei k-ras din analiză (mutații ale genei k-ras pot apărea şi în mucoasa colică histologic normală), sensibilitatea pentru detecția cancerului a rămas neschimbată, scăzând uşor pentru adenoamele mari la aproximativ 73%, în timp ce specificitatea a crescut la 100%. Cancerele întregului tub digestiv au fost detectate cu mare sensibilitate, semnalându-se astfel că ADN-ul nu este degradat, pe măsură ce avansează la nivelul colonului [23, 24].

Avantajele acestui tip de test sunt reprezentate prin specificitate de neoplasm crescută, prezența constantă a markerilor în scaun, acurateţe înaltă, non-invazivitate, rezultate fals pozitive reduse,

abilitatea de a depista cancere proximale la nivelul colonului (cancerele aerodigestive se exfoliază, celulele tumorale ajungând în tractul digestiv superior, studii preliminare evidențiind prezența ADN-ului tumoral din aceste situsuri în materiile fecale), cost scăzut în raport cu colonoscopia. Unul din dezavantajele majore ale acestor teste este lipsa de date din populația testată. În momentul actual se finalizează la *Clinica Mayo* un trial, în care au fost testate peste 4000 de persoane. Pentru creşterea specificității acestor teste, noi markeri şi metode de testare sunt permanent evaluate, crescând astfel costul şi aşa foarte ridicat al investigației. Deşi rezultatele studiilor par a fi promițătoare, rămân nerezolvate problemele legate de identificarea celei mai bune combinații de markeri pentru diagnostic şi implementare a testelor în *screening*-ul general, utilizarea actuală fiind rezervată doar pacienților *high-risk* [23, 24].

TUŞEUL RECTAL

Aproximativ 10% din cancerele colo-rectale sunt localizate la mai puțin de 7–8 cm de marginea anală. Materiile fecale obținute în timpul examinării digitale rectale nu sunt potrivite pentru *screening*-ul cancerului colo-rectal, acest tip de recoltare a probelor pentru testarea hemoragiilor oculte, deşi incorect, este frecvent folosit.

Nu există dovezi că tuşeul rectal reduce mortalitatea prin cancer colo-rectal şi nu este indicat în *screening*-ul pentru prevenția sau detecția precoce a cancerului colo-rectal, deşi se efectuează în timpul examenului clinic de rutină, înainte de examinarea endoscopică a colonului [1].

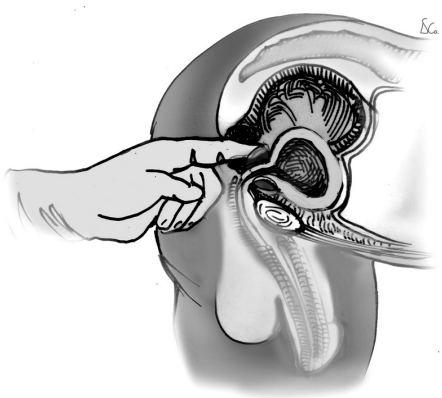


Fig. 47.14. Tuşeu rectal.

SCREENING IMUNOHISTOCHIMIC

Utilitatea imunohistochimiei, ca metodă de *screening* pentru identificarea persoanelor ce prezintă mutații în ADN-ul genelor *MMR* în cancerul colo-rectal ereditar non-polipozic, este actualmente în stare de evaluare. Un studiu finalizat în 2005 a analizat valoarea imunohistochimiei *versus* testarea instabilității microsatelite, pentru identificarea statusului mutațiilor genelor *MLH1, MSH2, MSH6* în carcinoamele şi adenoamele colo-rectale. În studiu au fost incluşi 110 pacienți cu un istoric familial important pentru cancerul colo-rectal, dintre care 83 prezentau carcinoame şi 29 adenoame colo-rectale. Rezultatele au arătat că testele imunohistochimice au prezis corect statusul *MSI* în 76% din cazuri, cu o specificitate de 100%. În totalitate, sensibilitatea imunohistochimiei în prezicerea unei mutații a liniei germinative a fost de 79%, cu o specificitate de 89%, în timp ce sensibilitatea testării *MSI* a fost de 97%, cu o specificitate de 83%. Sensibilitatea mai scăzută a testelor imunohistochimice a fost cauzată de sensibilitatea scăzută în detectarea mutației genei *MLH1*. Coexistența adenoamelor şi a carcinoamelor a testat similar sau identic pentru toate cele trei proteine. Nu a fost semnalată nici o diferență semnificativă în sensibilitatea *IHC* sau *MSI* în detectarea mutațiilor liniei germinative, față de cazul testării carcinoamelor şi adenoamelor izolate. Concluzia studiului a fost că *IHC* identifică o mare parte a tumorilor colo-rectale derivate din purtătorii mutației genei liniei germinative, *MMR* putând fi utilizată ca investigație suplimentară în identificarea familiilor *HNPCC*, neînlocuind testarea *MSI.* Adenoamele au moduri de expresie a proteinelor *MMR* similare carcinoamelor, putând astfel servi în *screening*-ul pentru identificarea pacienților cu mutații *MMR.*

ALTE TIPURI DE TESTE

Teste cu anticorpi monoclonali

Studierea tumorilor colo-rectale din punct de vedere antigenic a fost posibilă din momentul în care s-a stabilit existența unor markeri antigenici specifici, ce au permis cunoaşterea unor noi

informaţii despre apariţia şi evoluţia tumorilor colo-rectale. În prezent, există două tipuri de anticorpi monoclonali: unul recunoaşte antigenul carcinoembrionar *(CEA),* iar celălalt recunoaşte membrana celulelor precursoare ale cancerului colo-rectal. Anticorpii monoclonali marcaţi cu izotopi radioactivi permit obţinerea de imagini scintigrafice tumorale. În viitor, distrugerea terapeutică a cancerului colo-rectal se poate realiza folosind anticorpi marcaţi, cuplaţi cu izotopi radioactivi. Imunoscintigrafia cu Ac monoclonali este specifică neoplasmului, deoarece foloseşte anticorpi cu specificitate împotriva unui anume antigen, metoda depinzând de expresia antigenelor de către tumoră, la momentul examinării. Este necesară o pregătire prealabilă, care constă în îndepărtarea anticorpilor monoclonali şi a antigenelor circulante pentru obţinerea unei imagini clare. Expresia antigenică este variabilă, în funcţie de tumoră şi se poate modifica în timp, atât în tumora principală, cât şi în cele secundare [25–27, 32].

Determinarea antigenului CA 1-18

În ultima perioadă se încearcă utilizarea unui nou marker antigenic, numit generic antigenul *CA 1-18,* a cărui utilitate în diagnosticul precoce al cancerului colo-rectal pare a fi net superioară, în special în ceea ce priveşte sensibilitatea depistării, în comparaţie cu *screening*-ul uzual. Pentru stadiul Dukes A, în care antigenul carcinoembrionar este practic nedetectabil, antigenul *CA 1-18* este depistat în 94,5% din cazuri. Detectarea antigenului *CA 1-18* la persoanele normale a arătat un nivel ridicat al marker-ului la aproximativ 3,2 % din populaţia studiată [28].

Melatonina

Iluminatul artificial alterează eliberarea fiziologică a melatoninei, care, în mod normal, prezintă un *peak* secretor la miezul nopţii. O reducere importantă a producţiei de melatonină a fost observată după două săptămâni de expunere nocturnă, intermitentă, la lumină artificială. Aceasta scade producţia de melatonină şi s-a presupus că induce o creştere a concentraţiei hormonilor estrogeni. Melatonina inhibă substanţial creşterea liniilor celulare care derivă din carcinoamele colonice cu dezvoltare hormon independentă, proprietăţile anticarcinogene ale melatoninei fiind în mod repetat demonstrate în cancerele de colon chimic induse. Observaţiile conform cărora pacienţii cu cancer colo-rectal au un nivel plasmatic al melatoninei mai scăzut decât al persoanelor sănătoase, sugerează o posibilă conexiune între nivelul scăzut al melatoninei şi dezvoltarea cancerului colo-rectal [29–31].

În 1988, participanţii la *Nurse`s Health Study* au fost chestionaţi câţi ani au efectuat ture de noapte (s-au luat în considerare cazurile cu cel puţin trei ture pe lună), pe lângă ture de dimineaţă şi după-amiază. Cazurile de cancer colo-rectal au fost identificate prin declaraţia pacienţilor şi confirmate printr-un *review* orb al fişelor asistentelor medicale. În studiu au rămas 78 586 femei, după ce s-au exclus persoane purtătoare de neoplazii, boală Crohn, colită ulcerativă, sindromul polipozei familiale. S-au documentat 602 cazuri de cancer colo-rectal. Relaţia dintre numărul total de ani lucraţi prin rotaţia schimburilor de noapte şi riscul pentru cancer colo-rectal a dus la observaţia că numărul mare de ture de noapte era modest asociat cu o creştere a riscului pentru cancer colo-rectal. Comparându-se femeile care nu au lucrat niciodată ture de noapte cu cele care au lucrat în acest regim mai mult de 15 ani, ultimele prezentau un risc crescut pentru cancer de colon, în special pentru localizarea la nivelul colonului drept.

Rezultatele a două studii de mortalitate efectuate printre muncitorii în ture de noapte au sugerat pentru prima dată că aceste persoane au un risc crescut pentru cancer colo-rectal. Melatonina are proprietăţi anticarcinogene bine cunoscute, iar conexiunea dintre expunerea la lumină artificială noaptea şi cancerul colo-rectal ar putea oferi o explicaţie pentru riscul crescut observat. Totuşi, alte mecanisme etiologice implicate în riscul de cancer colo-rectal, asociat cu modificările secretorii ale melatoninei ar trebui menţionate, ipoteza care implică melatonina rămânând însă ipoteza etiologică primară de evaluat.

În concluzie, lucrul în schimburi de noapte a fost asociat cu un risc crescut pentru cancer colo-rectal, fapt urmând a fi confirmat de studii în curs de desfăşurare. Se sugerează însă faptul că ar fi

necesară supunerea acestor persoane *screening*-ului pentru cancer colo-rectal, considerându-se ca factor de risc doar faptul că au lucrat trei ture de noapte pe lună, pentru o perioadă de aproximativ 15 ani [33, 34].

DETERMINAREA TIPULUI GENETIC AL CASR (*CALCIUM SENSING RECEPTOR*)

Există studii care arată faptul că ionul de calciu poate avea un rol în prevenirea cancerului colo-rectal, fenomen mediat probabil de un receptor Ca-sensibil. Variații ale regiunii semnalizatoare ale receptorului Ca sensibil sunt asociate astăzi cu riscul de dezvoltare al adenomului displazic avansat [35].

BIBLIOGRAFIE

1. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology, Am J Gastroenterol 2000; 95:868 –877.
2. Cancer Progress Report, 2003 Update, National Cancer Institute, NIH, DHHS, Bethesda, MD, February 2004.
3. Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review, Am J Gastroenterol.2005; 100(6):1393-403.
4. Mandel JS, Church TR, Bond JH, *et al*. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer N Engl J Med 2000; 343:1603–7.
5. Bampton PA, Sandford JJ, Cole SR, Smith A, Morcom J, Cadd B, Young GP. Interval faecal occult blood testing in a colonoscopy based screening programme detects additional pathology, Gut, 2005; 54 (6):803-6.
6. Agency for Health Care Policy and Research, Colorectal Cancer Screening Technical Review 1 AHCPR Publication No. 98-0033. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research May 1998.
7. Mandel J, Bond J, Church T, Snover D, Bradley M, Schuman L, *et al*. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood N Engl J Med 1993 328: 1365-71.
8. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults. Systematic Evidence Review No. 7 (Prepared by the Research Triangle Institute-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0011). AHRQ Publication No. 02-S003, Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality June 2002. Available on the AHRQ.
9. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ.American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003 CA Cancer J Clin 2003; 3(1):27-43.
10. Levin B, Brooks D, Robert A. Smith, Amy Stone, Emerging Technologies in Screening for Colorectal Cancer, CT Colonography, Immunochemical Fecal Occult Blood Tests, and Stool Screening Using Molecular Markers Cancer J Clin 2003; 53:44-55.
11. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality J Natl Cancer Inst 1992, 84:1572–1575.
12. Thiis-Evenson E, Hoff GS, Sauar J, *et al*.: Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol 34:414, 1999.
13. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a U.K. multicenter randomized trial. U.K. Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigations, Lancet 359:1291, 2002.
14. Gilbert A, Kanarek N, Colorectal cancer screening: Physician recommendation is influential advice to Marylanders. Prev Med., 2005; 41(2):367-79.
15. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, *et al*.: Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings N Engl J Med 334:169, 2000.
16. Schapira M, Adler M., Colonoscopy as a screening test for colorectal cancer, Acta Gastroenterol Belg 2005; 68(2):251-6.
17. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, *et al*.: Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. Lancet 2000; 355: 1211-4.
18. Winawer SJ, Zauber AG, Church TR, *et al*.: National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: randomized controlled trial of general population screening colonoscopy Gastroenterology 122:T1560, 2002.
19. Glancy DG, Card M, Sylvester PA *et al*.: Fast-track barium enema: meeting the two-week wait rule for patients with suspected colorectal cancer, Colorectal Dis. 2005; 7(3):241-4.
20. Gluecker T, Dorta G, Keller W, *et al*.: Performance of multidetection computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy. Gut 51:207-215, 2002.
21. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM, *et al*.: Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. Ann Intern Med 133:573, 2000.
22. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC *et al*.: Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia, JAMA, 2004; 291: 1713-9.
23. Miao YM, Amin Z, Healy J *et al*.: A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms, Gut, 2000; 47:832-7.
24. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests,

and stool screening using molecular markers CA Cancer J Clin 2003; 53:44–55.
25. Frazier AL,Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM, Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. JAMA, 2000, 284:1954-1961.
26. Osborn NK, Ahlquist DA, Stool Clin Chim Acta 315:157, Screening for colorectal cancer: Molecular approaches, Gastroenterology.2005; 128(1):192-206.
27. Hill MJ. Molecular and clinical risk markers in colon cancer trials, Eur J Cancer 2000; 36: 1288-91.
28. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. J Med Genet 1999; 36:801-8.
29. Traverso G, Shuber A, Olsson L, *et al*.: Detection of proximal colorectal cancer through the analysis of faecal DNA. Lancet 359:403, 2002.
30. Tedesco JF, Waye JD, Avella JR, *et al*.: Diagnostic implications of the spatial distribution of colonic mass lesions (polyps and cancers): a prospective colonoscopic study. Gastrointest Endosc 26:95-97, 1980.
31. Shia J, Klimstra DS, Nafa K, Value of Immunohistochemical Detection of DNA Mismatch Repair Proteins in Predictive Germline Mutation in Hereditary Colorectal Neoplasms. Am J Surg Pathol. 2005; 29(1): 96-104.
32. Ransohoff DF., Developing molecular biomarkers for cancer Science 2003; 299:1679–1680.
33. Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB, Challenges and opportunities in evaluating diagnostic tests. J Clin Epidemiol 2002;55:1178–1182.
34. Kayumov, L., Casper, R. F., Hawa, R. J., Perelman, B., Chung, S. A., Sokalsky, S., Shapiro, C. M. (2005). Blocking Low-Wavelength Light Prevents Nocturnal Melatonin Suppression with No Adverse Effect on Performance during Simulated Shift Work. J Clin Endocrinol Metab 90: 2755-2761.
35. Peters U, Chaterjee N, Yeager M, *et al*.: Association of genetic variants in the calcium-sensing receptor with risk of colorectal adenoma, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; 13: 2181-6.

C. PROCEDEE DE PREGĂTIRE PREOPERATORIE A COLONULUI ŞI RECTULUI

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

PREGĂTIREA MECANICĂ COLO-RECTALĂ

Unul dintre cele mai controversate subiecte în ceea ce priveşte chirurgia colo-rectală actuală este reprezentată de stabilirea oportunităţii şi beneficiului pregătirii preoperatorii a tubului digestiv inferior [1].

Studiile internaţionale au arătat că pregătirea preoperatorie inadecvată a colonului şi rectului sunt asociate cu creşterea incidenţei supuraţiilor plăgii abdominale şi abceselor intraabdominale.

Chiar şi în situaţia administrării unor antibiotice cu spectru larg pentru germenii comensali ai tubului digestiv este indicată pregătirea preoperatorie a colonului şi rectului.

Pregătirea mecanică colo-rectală preoperatorie este necesară pentru a reduce masa de materii fecale intraluminale, antibioprofilaxia fiind indicată pentru îndepărtarea coloniilor bacteriene diminuând astfel riscul complicaţiilor infecţioase a morbidităţii şi mortalităţii postoperatorii [11, 12].

Pregătirea mecanică a colonului a evoluat de la protocolul aplicat în cazul administrării clismei baritate.

Dieta specială şi metodele catarctice au reprezentat o parte din condiţiile impuse de algoritmul de pregătire preoperatorie a colonului fiind instituite de obicei în regimul care consta în 3 zile de dietă lichidiană şi purgative (uleiul de ricin, extractul din frunze de senna, citratul de magneziu, supozitoare şi clisme evacuatorii) [2, 3].

Studiile clinice au evidenţiat că regimul anterior poate fi înlocuit cu administrarea timp de 1–3 zile a unei diete care produce un reziduu colonic minim. Datorită perioadei mai îndelungate de administrare a regimului, s-a observat o complianţă scăzută a pacienţilor motiv pentru care s-a încercat orientarea către metode de lavaj colonic care să conducă la un lumen intestinal pregătit corespunzător pentru o intervenţie chirurgicală.

Administrarea soluţiilor electrolitice echilibrate osmotic asigură o pregătire corespunzătoare a colonului fără a modifica echilibrul hidroelectrolitic al organismului.

Recent, studii utilizând soluţii îmbogăţite cu arome în care dizolvantul nu conţinea apă clorurată şi cărora li s-au adăugat agenţi care reduc volumul necesar să fie administrat au avut ca rezultat o toleranţă crescută a pacienţilor pentru aceste soluţii [4, 5].

Există multiple soluţii care pot fi utilizate pentru pregătirea mecanică intestinală. În cele mai frecvente cazuri este utilizată soluţia de polietilen gligol şi fosfat de sodiu.

POLIETILEN GLICOLUL

Este o soluţie electrolitică echilibrată osmotic care necesită ingestia de aproximativ 4 l de lichid pentru a avea efectul scontat. După momentul administrării efectul se produce în 1–4 ore. Utilizarea sa nu implică apariţia unor dezechilibre electrolitice sau metabolice care să modifice starea pacientului [6–8].

Această soluţie nu este bine tolerată de unii pacienţi datorită faptului că are un gust sărat de aceea companiile farmaceutice au adăugat arome soluţiei de bază. Polietilen glicolul este un carbohidrat cu o greutate moleculară mare care menţine apa în tractul gastro-intestinal. Prin volumul administrat şi prin compoziţia sa izo-osmotică reduce pierderile electrolitice produse de alte substanţe osmotice şi laxative. Nu este necesară administrarea unei alte cantităţi suplimentare de lichid pentru a evita deshidratarea şi dezechilibrul hidro-elecrolitic. Deşi are efecte secundare mai puţine decât preparatele cu fosfat, polietilen glicolul poate produce greaţă, meteorism şi dureri abdominale.

FOSFATUL DE SODIU

Soluțiile hipertone de **fosfat de sodiu** sunt utilizate frecvent, şi pot fi administrate per os şi intrarectal, conțin 48 g de fosfat de sodiu monobazic şi 18 g de fosfat de sodiu dibazic la 100 ml de lichid. Mecanismul de acțiune este predominant osmotic – creşte retenția hidrică în intestine producând distensie care favorizează mişcările peristaltice intestinale şi de evacuare ale colonului. Administrat *per* os fosfatul de sodiu induce apariția scaunului diareic după aproximativ 0,5–4 ore de la ingestie, administrea inrectală producând mişcări intestinale accentuate la nivelul colo-rectal după aproximativ 10–15 minute de la administrare [9, 10].

Datorită acestei caracteristici este necesară ingestia unei cantități adecvate de lichid pentru evitarea deshidratării şi hipovolemiei mai ales la pacienții vârstnici. Alte modificări electrolitice care pot apare sunt reprezentate de hiperfosfatemie, hipersodemie, hipopotasemie şi hipocalcemie. Deşi aceste tulburări ale metabolismului electrolitic nu interferă cu starea generală a majorității pacienților soluțiile de fosfat de sodiu nu sunt indicate a fi administrate în cazul persoanelor cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă congestivă, ascită, când pacientul nu se poate hidrata corespunzător, la vârstnici şi când pacientul primeşte tratament diuretic.

DIFENIL METANII (BISACODILUL, PICOSULFATUL DE SODIU)

Aceste produse sunt hidrolizate de către bacteriile care populează colonul formând dipara-hidroxifenil-piridil-2-metanul. Acesta este un laxativ cu acțiune locală, absorbit în catitate nesemnificativă în tractul gastro-intestinal. Eliberat în colon stimulează peristaltica intestinală favorizând acumularea apei şi electroliților în colon. Administrat per os efectul se produce după 6–12 ore de la ingestie. Administrat sub formă de supozitor efectul se produce după aproximativ 15–30 minute. Datorită faptului că sunt uşor de administrat în combinație cu alte substanțe cum ar fi sulfatul de magneziu sunt utilizate frecvent. Este necesară ingestia unei cantități crescute de lichide pentru a înlocui pierderile hidro-electrolitice datorate diareei.

Sunt contraindicate pentru pacienții cu insuficiență renală şi cardiacă [8–10].

SULFATUL DE MAGNEZIU

Este un laxativ cunoscut şi utilizat care are rolul de a creşte cantitatea de apă din tractul gastro-intestinal stimulând peristaltica intestinală. Combinația dintre sulfatul de magneziu şi picosulfatul de sodiu este prescrisă în mod obişnuit pentru administrare orală. Efectul laxativ apare de obicei după 3–4 ore fiind însă necesar să se mențină un aport lichidian corespunzător în toată această perioadă. Combinația este relativ contraindicată a fi administrată pacienților cu insuficiență renală şi cardiacă la care există posibilitatea de deshidratare şi hipermagneziemie secundară [8, 9].

ALTERNATIVE PENTRU PREGĂTIREA MECANICĂ PREOPERATORIE A COLONULUI

- **Dieta:** consumul de lichide timp de 3 zile, sau a unei diete care produce un reziduu fecal minim (1–3 zile).
- **Purgative:** extract de fructe de senna – 240 ml sau citrat de magneziu 240 ml.
- **Administrare adițională de laxative:** bisacodil 20 mg oral şi sub formă de supozitoare.
- **Clisma:** cu soluție de fosfat de sodiu sau apă.
- **Soluții de lavaj intestinal administrate *per* os:** polietilen glicol, sulfat de sodiu, combinații dintre polietilen glicol şi sulfat de sodiu, soluții care conțin bisacodil şi citrat de magneziu.
- **Fosfat de sodiu** pentru administrare orală.

ANTIBIOTERAPIA PERIOPERATORIE

Antibioterapia perioperatorie utilizată în chirurgia colo-rectală poate fi administrată *per* os sau intravenos. Deoarece majoritatea complicațiilor infecțioase după chirurgia colo-rectală sunt cauzate de bacterii endogene colonice antibioprofilaxia trebuie realizată prin administrarea unui antibiotic cu spectru larg activ asupra germenilor aerobi (*E. coli, Klebsiella, Proteus*) şi anaerobi (*Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis*). Au fost

administrate diferite antibiotice atât per os cât şi intravenos, cele mai utilizate fiind neomicina şi eritromicina [11]. Deşi controversele încă există în ceea ce priveşte antibioticul administrat şi calea de administrare, studiile au arătat că antibioprofilaxia intravenoasă reduce rata infecţiilor intraoperatorii [1]. Astăzi, antibioprofilaxia intravenoasă este considerată ca standard în multiple studii internaţionale. Pentru a avea efectul scontat antibioprofilaxia trebuie începută cu aproximativ o oră înaintea efectuării inciziei. Deşi studii randomizate au arătat că administrarea unei doze de antibiotic preoperator are acelaşi efect ca în cazul administrării a 3 doze, pre-, intra- şi postoperator sunt foarte puţine centre unde această recomandare este respectată. Antibioterapia intravenoasă nu ar trebui prelungită mai mult de 24 de ore în cazul în care este administrată doar pentru profilaxia infecţiilor postoperatorii. Administrarea abuzivă a antibioticelor poate duce la dezvoltarea rezistenţei bacteriene la unele antibiotice şi la apariţia infecţiei cu *Clostridium difficile* [12].

Alternative ale antibioticelor recomandate pentru administrare în doză unică în antibioprofilaxia infecţiilor post-intervenţie chirurgicală la nivel colo-rectal:

- Amoxicilina-acid clavulanic 1,2 g iv
- Cefoxitin 2 g iv
- Ampicilin-sulbactam 1,5 g i
- Cefazolin 2 g iv + Metronidazol 500 mg iv.

Aceste antibiotice sunt recomandate pentru chirurgia colo-rectală electivă: hemicolectomia dreaptă şi stângă, colectomia colonului transvers, colectomia segmentară, rezecţia anterioară de rect, rezecţia anterioară joasă de rect, operaţia Hartmann, rezecţia abdomino-perineală, colectomia totală [11,12].

BIBLIOGRAFIE

1. Zmora O, Pikarsky AJ, Wexner SD. Bowel preparation for colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2001;44:1537-49.
2. Young CJ, Simpson RR, King DW, Lubowski DZ. Oral sodium phosphate solution is a superior colonoscopy preparation to polyethylene glycol with bisacodyl. Dis Colon Rectum 2000;43:1568-71.
3. Barclay RL. Safety, efficacy, and patient tolerance of a three-dose regimen of orally administered aqueous sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy. Gastrointest Endosc 2004;60:527-33.
4. Law WL, Choi HK, Chu KW, Ho JW, Wong L. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized controlled trial comparing polyethylene glycol solution, one dose and two doses of oral sodium phosphate solution. Asian J Surg 2004;27:20-4.
5. Schmidt LM, Williams P, King D, Perera D. Picoprep-3 is a superior colonoscopy preparation to Fleet: a randomized, controlled trial comparing the two bowel preparations. Dis Colon Rectum 2004;47:2238-42.
6. Golub RW Kerner BA Wise WE Meesig DM, *et al*. Colonic preparations-which one? A blinded, prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum 1995;58:594-7.
7. Balaban DH, Leavell BS Jr., Oblinger MJ*, et al*. Low Volume Preparation for Colonoscopy: Randomized, Endoscopist- Blinded Trial of Liquid Sodium Phosphate versus Tablet Sodium Phosphate. Am J Gastroenterol 2003;98:827-32.
8. Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, *et al*. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: Efficacy and safety comparisons with Colyte and Fleet Phospho Soda. Gastrointest Endosc 2000;52:346-52.
9. Ell C, Fischbach W, Keller R, *et al*. A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy. Endoscopy 2003;35:300-4.
10. Martinek J, Hess J, Dekarive J, *et al.* Cisapride does not improve the precolonoscopy bowel preparation with either sodium phosphate or polyethylene glycol electrolyte lavage. Gastrointest Endosc 2001;54(2):180-5.
11. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized control trials. Br J Surg, 1998; 85:1232-1241.
12. Baum ML, Anon DS, Chalmus TC, Sachs HS, Smith H. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no treatment controls. N Engl J of Med, 1981; 305(14): 795-799.

D. BOALA DIVERTICULARĂ COLONICĂ

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

GENERALITĂȚI

Prima descriere a bolii diverticulare cronice aparține lui Curveilhier în 1846. O descriere anterioară aparține lui Erasmus Wilson în 1840 într-un comentariu editorial, tardiv în 1907 definindu-se rolul chirurgiei în tratamentul patologiei diverticulare colonice [1].

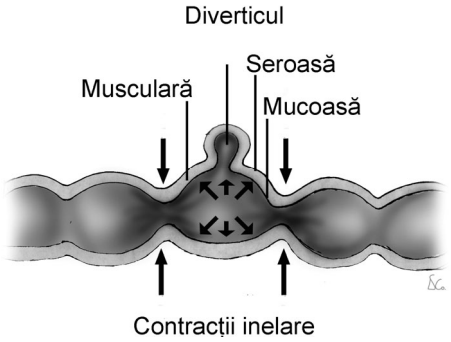


Figura 47.15. Presiunea intracolonică crește datorită contacției fibrelor muscular circulare şi împinge mucoasa împreună cu seroasa printr-un defect parietal colonic formând peretele diverticular.

Diverticulii colonici sunt pungi, formațiuni sacciforme ale peretelui intestinal, formate prin hernierea mucoasei colonice. Un diverticul adevărat include toate cele trei straturi ale peretelui intestinal, mucos, muscular şi seros. Diverticulii colonici sunt frecvent falşi, au un perete foarte subțire pentru că le lipseşte tunica musculară [2].

Cel mai frecvent, diverticuloza este întâlnită la nivelul colonului sigmoid (95–98%) dar poate implica şi celelalte segmente ale colonului, jejunul, ileonul şi duodenul [3].

Diverticulita este definită ca fiind procesul inflamator care afectează unul sau multipli diverticuli. Peretele subțire al diverticulului alcătuit doar din mucoasă este susceptibil la ischemie care poate conduce la perforație. Perforația poate reprezenta evenimentul inițiator care va duce la apariția bolii diverticulare simptomatice. Când maladia este mai avansată se pot dezvolta abcese diverticulare, ce pot efracționa în cavitatea peritoneală producându-se peritonită. Simptomatologia este de obicei atenuată când este implicat mezenterul şi grăsimea pericolică. În prezența abceselor pot apare fistule cu organele adiacente sau cu pielea. Cea mai comună fistulă care poate apare este cea colo-vezicală la bărbați [3, 4]. Atacurile recurente de diverticulită favorizează apariția cicatricilor postinflamatorii la nivel intestinal ce vor îngusta şi obstrucționa lumenul colonic. Diverticulita şi hemoragia digestivă inferioară secundară diverticulozei sunt complicații de mare importanță clinică [2–4].

FIZIOPATOLOGIE

Diverticulii colonici sunt mici hernieri ale mucoasei printre tunicile intestinului de-a lungul foramenelor naturale prin care pătrund la nivelul colonului vasa recta şi vasele nutritive [2]. Diverticulii au multiple localizări la nivelul tractului digestiv fiind diagnosticați mai ales la nivel colonic, colonul sigmoid este cel mai frecvent afectat de diverticuloză, la acest nivel presiunea intraluminală având valorile cele mai crescute [3–5].

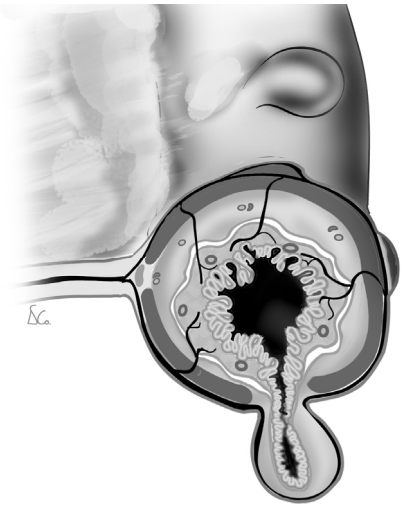


Figura 47.16. Secțiune prin colon diverticular.

DIVERTICULII DOBÂNDIȚI

Diverticulii dobândiți falşi sunt mai frecvent întâlniți şi constau în hernierea mucoasei prin musculară de obicei într-o regiune adiacentă vasa recta colonice şi vaselor nutritive, vase mici care se extind în submucoasă, perforând peretele intestinal, punct slab al peretelui colonic, la nivelul marginii mezenterice intestinale. Mecanismul de formare a diverticulilor falşi nu este exact cunoscut dar apariția lor ar putea fi în conexiune cu creşterea presiunii intramurale [5].

DIVERTICULOZA CONGENITALĂ

Este reprezentată de diverticuli adevărați care implică hernierea tuturor tunicilor peretelui colonic.

Datorită faptului că diverticulii colonici sunt rari în cazul populației din țările în curs de dezvoltare comparativ cu cele dezvoltate s-au emis mai multe teorii în legătura cu apariția şi evoluția diverticulilor. Se consideră că dieta deficitară în fibre ar reprezenta un factor etiologic al bolii diverticulare. Acest tip de dietă influențează cantitatea şi consistența materiilor fecale, crescând presiunea intraluminală colonică care va mişca masele de materii fecale de mici dimensiuni.

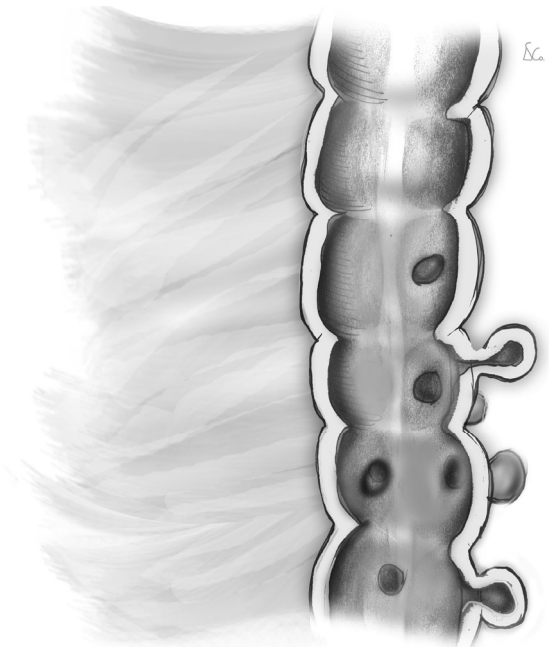


Figura 47.17. Diverticuloză colonică.

Diverticuloza colonică este asimptomatică evoluând uneori însă spre diverticulită, hemoragie intradiverticulară şi perforația diverticulară [5, 6].

DIVERTICULITA

Este reprezentată de inflamația intra- şi peridiverticulară inițiată de ruptura în mezenter a unor abcese microscopice situate la nivelul mucoasei colonice. Infecția poate progresa către fistulizare, obstrucție sau rezoluție spontană.

Etiologia diverticulitei este probabil mecanică. Stagnarea materiilor fecale în colon cu formarea de fecaloame în interiorul diverticulului poate compromite vascularizația sacului diverticular, obstrucția gâtului diverticulului ducând la distensia pungii diverticulare, secundar apărând hipersecreție de mucus la acel nivel. Astfel, diverticulul va fi mai susceptibil invaziei bacteriene ce va cauza eroziuni ale mucoasei care vor sta la baza perforației intestinale. De obicei, perforația apare la nivelul grăsimii pericolice ducând la apariția unui exudat fibrino-leucocitar, a abceselor, aderențe locale şi chiar peritonită. Majoritatea pacienților dezvoltă abcese sau fistule la nivelul diverticulului inflamat. Fistulele pot implica structuri adiacente cum ar fi intestinul, vezica urinară, vaginul, peretele abdominal anterior. Alte potențiale complicații sunt reprezentate de ocluzie intestinală şi peritonită [6–8].

ETIOLOGIA BOLII DIVERTICULARE

Etiologia bolii diverticulare rămâne neclară, dar o dietă săracă în fibre vegetale poate fi considerată un factor predispozant. Diverticuloza este definită ca fiind asociată cu dieta săracă în fibre, obezitatea şi constipația. Dieta săracă în fibre favorizează formarea unui bol fecal cu o consistență scăzută care poate duce la apariția mişcărilor peristaltice segmentare în timpul propulsiei bolul fecal. Presiunea intraluminală creşte creându-se astfel condițiile ce favorizează apariția diverticulozei [9–11]. Dieta cu un conținut crescut în grăsimi şi în proteine animale ar putea fi considerata ca factor etiologic pentru creşterea presiunii intraluminale. Odată cu înaintare în vârstă se produc modificări în structura colagenului care pot favoriza slăbirea peretelui colonic [10–12].

Modificările motilității colonice, ingestia de corticosteroizi şi antiinflamatorii non-steroidiene sunt considerate factori predispozanți pentru

dezvoltarea bolii diverticulare. Diverticuloza este diagnosticată şi în cazul persoanelor ce prezintă o musculară colonică modificată structural sau defecte ale structurii fibrelor de colagen [13].

Ereditatea se pare că este implicată în dezvoltarea diverticulozei, fapt sugerat prin diverticuloza colonică dreaptă, mai frecvent întâlnită la rasa galbenă, chiar şi la populaţia naturalizată în ţările vestice, în timp ce rasa caucaziană este predispusă la diverticuloza colonică stângă [14, 15].

INCIDENŢĂ

În ţările subdezvoltate din Asia şi Africa diverticuloza apare la mai puţin de 0,2% din populaţie. Această rată scăzută se datorează unei diete crescute în fibre, la emigranţii din aceste zone în ţările dezvoltate incidenţa diverticulitei crescând în mai puţin de 10 ani de la naturalizare. Boala diverticulară este cea mai larg răspândită maladie colonică în ţările vestice dezvoltate [16, 17]. În ţările din vest diverticulii colonici apar în 5% din populaţia cu vârstă peste 40 de ani. Boala diverticulară afectează 33–50% din populaţia mai în vârstă de 50 de ani şi 50% din populaţia având vârstă peste 80 de ani. Diverticulita este cea mai comună complicaţie a diverticulozei fiind raportată la 10–20% dintre pacienţii cu diverticuloză. Incidenţa diverticulitei creşte cu numărul diverticulilor dacă ei au fost diagnosticaţi de mai mult de o decadă, şi sunt distribuiţi la nivelul întregului colon [17].

MORTALITATE ŞI MORBIDITATE

Aproximativ 20% dintre pacienţii cu diverticulită necesită tratament chirurgical, 5% experimentând recurenţe în mai puţin de 2 ani de la episodul iniţial. Dintre pacienţii cu diverticuloză, 80–85% rămân asimptomatici, în timp ce 15–20% dezvoltă boală diverticulară simptomatică. Dintre aceştia 3/4 relatează apariţia unor colici abdominale fără diverticulită, 1/4 dezvoltând diverticulită. Complicaţiile diverticulozei care apar la 20% dintre pacienţi necesită la tratament chirurgical [18].

Diverticulita poate fi o maladie cu prognostic sever la pacienţii tineri, imunocompromişi, şi în cazul celor ce primesc tratament cronic cu medicaţie antiinflamatorie. La pacienţii tineri un debut sever poate duce la întârzierea diagnosticului. Recurenţe apar la 25–35% dintre pacienţii trataţi conservator pentru diverticulită. Un studiu asupra a 252 de pacienţi trataţi conservator a raportat o recurenţă a simptomatologiei în 50% din cazuri după 7 ani. Recurenţa a fost raportată la 8% dintre pacienţii trataţi chirurgical. Mortalitatea prin recurenţă a fost raportată în 1% dintre pacienţii trataţi chirurgical *per primam* [18, 19].

RASA

Incidenţa diverticulozei şi diverticulitei se raportează la dietă. Studii observaţionale internaţionale au evidenţiat că diverticulii situaţi pe colonul drept sunt de obicei congenitali şi apar mai frecvent la rasa galbenă. Se consideră că ereditatea are un rol important în apariţia diverticulozei în completare fiind dieta săracă în fibre.

Diverticuloza colonică stângă în special cea sigmoidiană predomină la rasa caucaziană [20].

VÂRSTA

Incidenţa bolii diverticulare creşte cu vârsta. Vârsta medie a pacienţilor care sunt diagnosticaţi cu diverticulită este de aproximativ 60 de ani [21].

SEX

Incidenţa atât a diverticulozei cât şi a diverticulitei este similară la ambele sexe [21, 22].

ANATOMIE

Diverticulii implică colonul sigmoid la 95% dintre pacienţii diagnosticaţi cu boală diverticulară. Cecul poate prezenta diverticuli la 5% dintre pacienţii consultaţi pentru suspiciunea de diverticuloză. Sigmoidul cea mai îngustă porţiune colonică generează cea mai crescută presiune intersegmentară, combinaţia dintre multiplele haustre, hipertrofia muscularei colonice şi prezenţa materiilor fecale deshidratate producând apariţia mişcărilor peristaltice segmentare [23].

DIAGNOSTICUL CLINIC AL BOLII DIVERTICULARE

Simptomatologia diverticulitei depinde de localizarea diverticulul afectat, severitatea procesului inflamator şi prezenţa complicaţiilor.

Diverticulita formă medie care implică colonul sigmoid debutează cu dureri abdominale localizate în fosa iliacă stângă. Durerea este adesea descrisă ca o crampă care se asociază cu modificarea tranzitului intestinal. O microperforație, cel mai frecvent acoperită de structurile adiacente, nu produce de regulă semne sistemice de boală sau infecție.

Diverticulita poate progresa de la un proces inflamator extraparietal către un flegmon peri-diverticular însoțit de un abces localizat [24, 25].

Diverticulita formă severă este însoțită de anorexie, grețuri şi vărsături. Tipic durerea este localizată, are o intensitate mare cu debut de mai multe zile. Durerea este acompaniată de alterări ale tranzitului intestinal cu instalarea mai frecvent a constipației. Un mic procent dintre pacienți prezintă disurie datorită inflamației structurilor adiacente tractului urinar.

În cazul unor perforații diverticulare de mari dimensiuni ce apar în diverticulita formă severă, conținutul colonic se revarsă în cavitatea peritoneală, pacientul dezvoltând un sindrom peritonitic. Există situații în care pot apare dureri la nivelul membrului inferior asociate cu abcesul coapsei şi emfizemul membrului inferior, secundar perforației diverticulare în retroperitoneu [24, 25].

EXAMENUL CLINIC

Diverticulita poate fi însoțită de o serie de semne fizice care oglindesc severitatea procesului inflamator şi eventuala prezență a complicațiilor.

Sensibilitatea dureroasă abdominală şi febra sunt simptome frecvent întâlnite. Prezența unui abces poate fi diagnosticată palpator în timpul examinării abdominale sau la tuşeu rectal.

Peritonita datorată perforației diverticulare este semnalată prin apariția durerilor abdominale generalizate, însoțite de apărare musculară abdominală, *abdomen acut chirurgical*. Abdomenul poate fi destins, cu sunete abdominale diminuate sau abolite. Elementele clinice ale diverticulitei sigmoidiene includ febră, leucocitoză şi dureri localizate în fosa şi flancul stâng apariția unei formațiuni pseudotumorale palpabile şi uneori a unui sindrom subocluziv. Simptomatologia dureroasă este uneori însoțită de grețuri, vărsături, flatulență [26].

Pacienții vârstnici, consumatorii cronici de antiinflamatorii steroidiene, pacienții imunosupresați pot să nu prezinte semne fizice evidente chiar şi în prezența unei diverticulite severe necesitând o examinare foarte atentă pentru a nu se produce o greşeală de diagnostic care ar putea să întârzie sancțiunea terapeutică, influențând negativ prognosticul pacientului.

Examenul pelvin trebuie efectuat la orice pacientă de sex feminin care prezintă dureri abdominale, prezența debaclurilor purulente vaginale, a durerilor la mobilizarea colului uterin sau a unei mase pseudo-tumorale localizate paraanexial orientând diagnosticul.

În cazul hemoragiei diverticulare este necesară o evaluare a semnelor ce stabilesc statusul hemodinamic.

Tuşeul rectal poate evidenția sensibilitate dureroasă locală, culoarea materiilor fecale, determinând extensia hemoragiei digestive inferioare, existând în acelaşi timp posibilitatea de a se evalua prezența de lichid în fundul de sac Douglas sau recto-vezical [27].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul diverticulozei şi diverticulitei se poate face pe baza anamnezei şi examenului clinic. Testele de laborator şi cele imagistice pot fi utilizate pentru orientarea diagnosticului.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Hemograma poate releva leucocitoză cu orientare către stânga a leucogramei indicând astfel prezența infecției bacteriene, 20–40% dintre pacienți prezentând o leucogramă normală chiar şi în puseu de diverticulită. Acest fapt a fost semnalat mai ales în cazul pacienților vârstnici, imunocompromişi sau cei care au o formă medie de boală. Nivelul hemoglobinei este important în cazul pacienților cu hematochezie. Pacienții cu diverticulită pot prezenta valori ridicate ale proteinei C reactive şi al VSH-ului.

Examenele biochimice pot fi folositoare pacienților care varsă, şi prezintă diaree pentru evaluarea statusului electrolitic. Un nivel seric crescut al glucozei este asociat cu o funcție imună alterată. Funcția renală trebuie evaluată înainte de

administrarea intravenoasă de substanţă de contrast. Testele hepatice şi nivelul lipazei pot ajuta la diagnosticul diferenţial al diverticulitei.

Testele urinare în anumite circumstanţe relevă prezenţa de eritrocite şi leucocite în urină. Hematuria şi piuria pot sugera unele probleme ale tractului urinar datorate diverticulitei adiacente ureterelor sau prezenţei fistulei colo-vezicale. Diverticulita complicată necesită recoltarea de sânge pentru hemoculturi înainte de începerea antibioterapiei. La orice pacientă de sex feminin la vârstă fertilă care se prezintă cu dureri abdominale trebuie efectuat testul de sarcină pentru a exclude o sarcină normală sau ectopică, iar studiile imagistice trebuiesc practicate cu precauţie [27, 28].

STUDII IMAGISTICE

Investigaţiile imagistice nu sunt necesare când diagnosticul clinic al diverticulitei este clar.

EXAMINAREA CT ABDOMINALĂ ŞI PELVINĂ

Este considerată ca fiind investigaţia imagistică optimă pentru diagnosticul diverticulitei. Rezultatul examenului CT poate confirma suspiciunea clinică de diverticulită excluzând alte maladii pelvine.

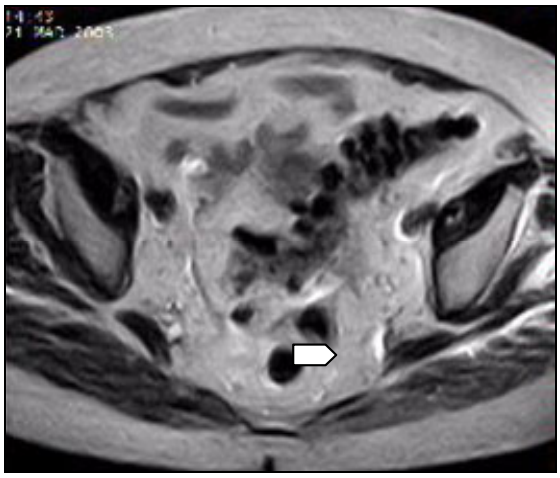


Figura. 47.18. Aspect CT al diverticulozei colonice.

CT-ul abdominal poate determina amploarea complicaţiilor în cazul pacienţilor care au o formă mai avansată de diverticulită, examinarea fiind preferată explorărilor intraluminale deoarece formaţiunea pseudotumorală inflamatorie este situată extraluminal. În diverticulita acută se pot diagnostica computer tomografic inflamaţia grăsimii pericolice, diverticulul colonic, îngroşarea peretelui colonic, mase inflamatorii de ţesut moale, flegmoane sau abcese. Peritonita, formarea unei fistule sau obstrucţia diverticulară pot fi evaluate prin examinarea CT, metoda fiind utilizată şi pentru drenarea percutanată a abceselor peridiverticulare.

Limitările examenului CT se referă la faptul că uneori nu poate face diagnosticul diferenţial imagistic între un diverticul şi un carcinom colonic, are costuri ridicate şi nu este întotdeauna accesibil [29, 30].

Ecografia transabdominală

Este o metodă de investigare non-invazivă pentru evaluarea diverticulitei atunci când examenul CT nu este disponibil sau este contra-indicat. Ecografia transabdominală poate fi utilizată şi ca o metodă de diagnostic diferenţial între diverticulită şi patologia ginecologică, chist ovarian torsionat, sarcină extrauterină, ce este suspectată în cazul durerilor pelvine la femei. În 20% din cazuri examenul ecografic nu este revelator datorită meteorismului intestinal. Explorarea ecografică într-un caz de diverticuloză vizualizează o îngroşare a peretelui intestinal, acesta având o grosime mai mare de 4 mm implicând un segment colonic cu o lungime mai mare de 5 mm localizat într-o regiune unde simptomatologia dureroasă are intensitatea cea mai mare [31].

Irigografia

Nu este investigaţia paraclinică de ales într-un caz de diverticulită în puseu acut şi trebuie considerată a se practica doar pentru diverticulita formă medie şi uşoară [32].

În caz de perforaţie diverticulară trebuie aleasă o substanţă de contrast hidrosolubilă deoarece pătrunderea bariului în cavitatea peritoneală poate avea consecinţe grave.

Înainte de era examinărilor CT, irigografia cu bariu reprezenta examinarea de elecţie practicată pentru diagnosticarea diverticulozei. Examinarea – simplu contrast – este preferată în cazul pacienţilor în care se suspectează diverticuloza.

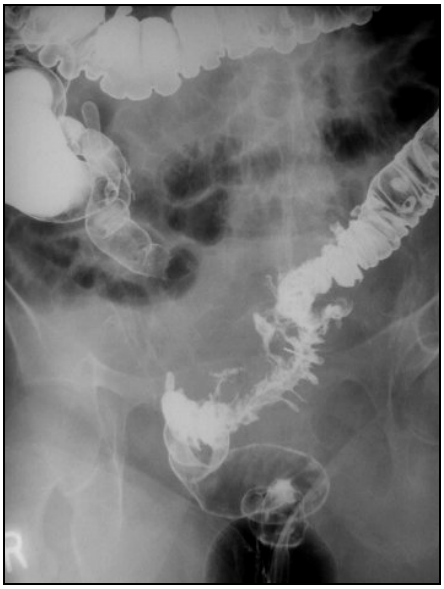


Fig. 47.19. Irigografie, diverticuloză sigmoidiană**.**

Aspectul de diverticul variază (proiecţia lor extraluminală) în funcţie de cantitatea de substanţă de contrast şi aer pe care îl conţine. Privit în profil un diverticul apare ca o formaţiune care iese în afara lumenului colonic fiind unită de peretele colonic printr-o prelungire a peretelui numită gâtul diverticulului, într-o incidenţă antero-posterioară un diverticul poate fi definit ca o cavitate în care pătrunde bariul şi care prezintă la periferie un inel de umbră. Elemente radiologice de diagnostic al diverticulitei ce pot fi observate la examenul cu substanţă de contrast sunt reprezentate de îngustarea, deformarea lumenului intestinal, colonul având un aspect al mucoasei modificat, caracteristic în diverticuloză. Un abces diverticular poate cauza compresie extrinsecă a lumenului colonic. Iniţial această compresiune poate apare în regiunea mezenterică a colonului dar se poate extinde la nivelul întregului lumen.

Elementele extraluminale care pot apare ca fiind ocupate cu substanţă de contrast se pot termina orb într-un sinus sau pot fi conectate cu organe vecine prin fistule, cel mai frecvent intestin subţire sau vezică urinară, rar fiind implicate vaginul, ureterul [32, 33].

Rezultatele raportate de Stefansson *et al*. în urma studiilor imagistice au relevat o sensibilitate de 82% şi o specificitate de 81% a diagnosticului diverticulozei prin irigografia cu bariu [33].

Dezavantajul esenţial al irigografiei cu substanţă de contrast în evaluarea diverticulitei constă în limitarea evaluării leziunilor extra-luminale. Abcesele care nu comunică cu colonul, frecvent nu pot fi diagnosticate şi deşi comunicarea unui diverticul cu vezica urinară poate fi demonstrată ea este evidenţiată doar în 20% din cazuri prin acest tip de explorare.

Deşi studiile imagistice cu substanţă de contrast sunt importante în diferenţierea diverticulitei de neoplasmul de colon uneori diagnosticul diferenţial este dificil de realizat. În diverticulită, diverticulul apare ca o prelungire a mucoasei colonice situată de-a lungul colonului prezentând o zonă de tranziţie ce păstrează pliurile mucoasei colonice. În cazul carcinomului colonic zona de tranziţie este mult mai subţire pliurile mucoasei dispărând. Diverticuloza este frecvent întâlnită, diverticulii fiind frecvent identificaţi la pacienţii cu carcinom colonic. Dacă leziunea obstruează complet lumenul, examenul baritat nu poate face diferenţierea dintre patologia diverticulară şi cea neoplazică [32, 33].

Radiografia abdominală simplă

Radiografia abdominală simplă în poziţie supină şi în ortostatism poate diagnostica prezenţa ocluziei intestinale sau prezenţa ileusului. Radiografia abdominală simplă nu este evocatoare în diagnosticul de diverticulită necomplicată, dar o formaţiune tumorală situată pe colonul stâng, ileus parţial sau ocluzie intestinală pot fi uneori observate. Prezenţa pneumoperitoneului, a lichidul intraperitoneal pot fi diagnostice în cazul suspiciunii de diverticulită perforată [34].

Scintigrafia

Scintigrafia cu hematii marcate cu Tc99m este efectuată pentru a identifica sediul sângerării active la nivel gastro-intestinal fiind utilizată pentru diagnosticarea sângerării active de la nivel diverticular. Studiile imagistice nucleare au un rol limitat în stabilirea diagnosticului de diverticulită [35].

Angiografia

Jumătate din cazurile de hemoragie digestivă inferioară se datorează diverticulozei colonice. Deşi majoritatea diverticulilor sunt localizaţi la

nivelul colonului stâng, hemoragia diverticulară îşi are originea la nivelul colonului drept. Angiografia poate demonstra prezenţa hemoragiei diverticulare prin evidenţierea unor imagini restante după faza capilară şi venoasă a explorării, marcate cu substanţă de contrast [35].

Colonoscopia virtuală

Colonoscopia virtuală se poate practica dar, nu este considerată a fi o metodă imagistică de investigaţie de elecţie în caz de urgenţă [36].

IRM colonografia

IRM colonografia are o sensibilitate similară examenului CT fără însă a expune pacientul radiaţiilor ionizante [37].

Colonoscopia

Odată puseul de diverticulită remis şi mucoasa colonică vindecată, colonoscopia sau irigografia cu bariu trebuie efectuate pentru a exclude un proces cariokinetic care ar putea fi mascat de boala diverticulară sau de existenţa unui flegmon sau a unei stricturi postinflamatorii. Pentru excluderea absolută este necesară biopsierea peretelui colonic îngroşat şi a zonelor de structură care se formează după episoadele repetate de diverticulită acută.

Colonoscopia şi sigmoidoscopia sunt cele mai indicate metode de investigare colonică după remiterea procesului inflamator acut pentru a se evita perforaţia intestinală [38].

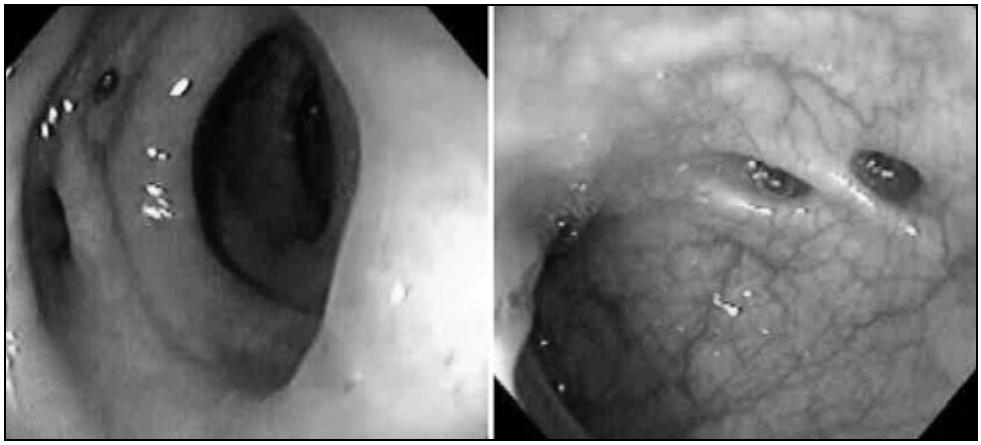


Figura 47.20. Colonoscopie – imagini de diverticuli.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnostic diferenţial: apendicita, colica biliară, obstrucţia căilor biliare, colangita, colecistita, ischemia mezenterică cronică, ocluzia intestinală joasă, fistula colo-vezicală, constipaţia, ulcer duodenal şi gastric, gastrita acută, gastroenterite virale, patologie ginecologică, boală inflamatorie intestinală, perforaţia intestinală, sepsis intra-abdominal, sindromul de colon iritabil, abcese hepatice, ischemia arterială mezenterică, tromboza de arteră mezenterică, litiaza renală, colica renală, chistul ovarian, pancreatita acută, boala inflamatorie pelvină, pielonefrita acută, fistula recto-vaginală, infecţii ale tractului urinar, obstrucţii ale tractului urinar, actinomicoza, amoebiaza, angiodisplazia, carcinomul de colon, boli de colagen, impactare colonică cu fecaloame, proctita goococică şi non-gonogocică, colita infecţioasă, diverticulita Meckel, procto-sigmoidita postiradiere.

Diverticulita colonului drept sau a unui colon sigmoid cu buclă lungă poate fi confundată cu apendicita acută.

Diverticulita colonului transvers poate mima ulcerul gastric, pancreatita sau colecistita acută. La femei durerea localizată la nivelul fosei iliace drepte poate fi greu de diferenţiat de un proces patologic ginecologic.

STADIALIZARE

Au fost descrise mai multe posibilităţi de stadializare a bolii diverticulare create pe baza studiilor imagistice, elementelor clinice şi prezenţa sau absenţa complicaţiilor, cea mai

simplă metodă de clasificare fiind probabil diferențierea între diverticuloza asimptomatică, diverticulita necomplicată, diverticulita complicată.

Stadializarea clinică sau clasificarea Hinchey este implicată în evaluarea oportunității şi tipului de tratament chirurgical aplicat în funcție de gravitatea diverticulitei.

Clasificarea Hinchey	
Stadiul I	Abcese pericolice sau la nivelul mezenterului
Stadiul II	Abcese prezente la nivelul peretelui pelvin
Stadiul III	Peritonită purulentă generalizată
Stadiul IV	Peritonită fecaloidă generalizată

COMPLICAȚII

În evoluția bolii diverticulare pacienții pot fi expuşi complicațiilor: abcese intestinale, abcese pericolice, fistule intestinale, perforații intestinale, ocluzie intestinală, peritonită, şoc septic, sepsis, hemoragie diverticulară.

Fistulele diverticulare

Fistulele apar secundar diverticulitei cronice sau episoadelor recurente de diverticulită acută. Procesele inflamatorii cronice produc aderențe între colon şi organele din vecinătate. Fistulele colo-vezicale apar cel mai frecvent (sexul masculin), fiind urmate de fistulele colo-vaginale (80% apar la femeile care au fost histerectomizate). Au mai fost observate fistule care se deschid la nivelul tegumentului, fistule colo-uterine, colo-tubare.

În fistula colo-vezicală, simptomele date de afectarea tractului urinar pot fi reprezentate de disurie, pneumaturie şi fecalurie. Pacienții de sex feminin cu fistulă colo-vaginală pot prezenta debacluri purulente vaginale.

Diagnosticul imagistic se poate stabili prin examen CT, tratamentul fiind chirurgical constând în rezecția fragmentului colonic implicat [36].

Hemoragia diverticulară

După cum am menționat anterior diverticulii colonici se dezvoltă la nivelul unor regiuni de slăbiciune ale peretelui colonic unde vasa recta şi vasele nutritive perforează peretele intestinului. Aceste artere pot fi erodate datorită peretelui diverticular subțire şi cauza hemoragie diverticulară, fenomen întâlnit de obicei la vârstnici [36, 37].

Simptomatologia precoce este reprezentată de fatigabilitate, apariția la nivel rectal de sânge proaspăt de culoare roşie. Hemoragia de la nivel diverticular nu este însoțită de durere şi nu coincide cu episoadele de diverticulită.

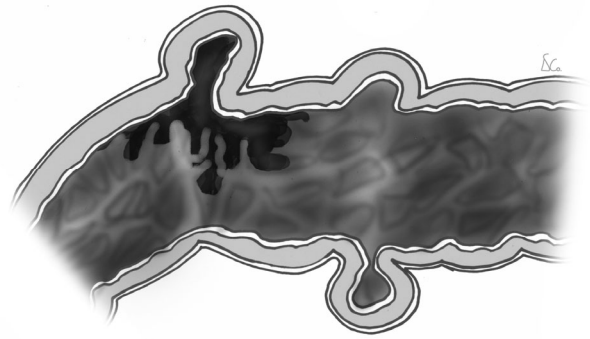


Figura 47.21. Diverticuloză colonică – hemoragie diverticulară.

Hematochezia asociată cu boala diverticulară este de tip arterial. La aproximativ 25% dintre pacienți cu diverticuloză testul hemoragiilor oculte în materiile fecale este pozitiv. De obicei, sângerarea se opreşte spontan dar în 25% din cazuri poate reapare. Embolizarea prin infuzia intra-arterială de vasopresină poate fi utilizată în tratamentul sângerării active de la nivel intestinal.

Tratamentul chirurgical este aplicat rar şi constă în colectomia segmentului afectat de hemoragia diverticulară [37].

Perforația intestinală cu peritonită

Aspectul clinic al acestor pacienți este mult mai sever decât în cazul puseului de diverticulită acută. Imagistic este adesea diagnosticată prin prezența pneumoperitoneului, endoscopia şi irigografia cu bariu fiind contraindicate. Tratamentul este chirurgical, intervenția chirurgicală

laparoscopică având efecte comparabile cu cea clasică când este efectuată în centre specializate [37, 38].

Abcesul diverticular

Abcesul diverticular este suspectat în situația în care pacientul nu răspunde la terapie conservatoare. Uneori, în funcție de localizare poate fi palpabil. Examinarea CT sau ecografia transabdominală pot fi utilizate în scop diagnostic. Tratamentul este reprezentat de drenarea percutanată sub ghidaj CT, existând situații când se poate practica drenajul transrectal sau transvaginal [37, 38].

Ocluzia colonică

Apariția ocluziei colonice se datorează episoadelor repetate de diverticulită care pot cauza *Mycosis coli* sau o îngroşare a peretelui muscular colonic. Diagnosticul diferențial de alte cauze ocluzive: ischemia intestinală, colita ischemică, carcinomul colonic se poate face prin irigografie cu substanță de contrast sau endoscopie. Dacă diagnosticul este incert sau se dezvoltă simptomatologie sugestivă pentru ocluzie intestinală este indicată intervenția chirurgicală în urgență [37].

TRATAMENT

Tratamentul diverticulitei se realizează în funcție de severitatea procesului inflamator, prezența complicațiilor şi a altor comorbidități. Anumiți factori cum ar fi vârsta pot influența indicațiile de tratament.

TRATAMENTUL CONSERVATOR

În momentul prezentării se montează o linie venoasă pacientul fiind hidratat corespunzător, se suprimă alimentația *per* os, se inseră o sondă naso-gastrică.

Diverticulita acută tinde să aibă o evoluție severă la persoanele cu vârste mai mici de 40 ani şi la persoanele cu vârste înaintate datorită probabil întârzierii stabilirii diagnosticului. Pacienții care sunt imunodeprimați sau cei care au alte comorbidități cum sunt diabetul zaharat şi insuficiența renală au un prognostic negativ.

În cazurile de diverticulită formă medie pacienții care au o stare generală bună pot tolera alimentația orală tratamentul putând fi inițiat în ambulator.

Tratamentul în ambulator [38] constă într-o dietă lichidiană şi antibioterapie administrată timp de 7–10 zile, terapia empirică incluzând un spectru antibiotic larg cu efect împotriva agenților patogeni cu localizare cunoscută la nivelul intestinului gros ce acoperă atât flora anaerobă cum ar fi *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* cât şi floră aerobă cum ar fi *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus* şi *Enterobacter*. Regimul de antibioterapie orală este reprezentat în general de administrarea de ciprofloxacin şi metronidazol. Moxifloxacina sau amoxicilina/acid clavulanic administrată în terapie unică este utilă în tratamentul diverticulitei formă necomplicată [39].

Spitalizarea este necesară în cazul pacienților care nu pot tolera hidratarea orală şi tratamentul în ambulator eşuează sau în situația pacienților imunosupresați sau a celor ce prezintă semne de peritonită. Simptomatologia dureroasă poate avea un aspect sever care să necesite analgezie parenterală. Sindromul de intestin iritabil poate dispare după hidratare intravenosă agresivă. Se montează o sondă naso-gastrică pentru a exclude alt sediu digestiv al hemoragiei.

Monoterapia cu piperacilină/tazobactam, ampicilină/sulbactam sau ertapenem asigură un spectru antibacterian larg potrivit pacienților cu formă medie de diverticulită care necesită spitalizare. Anterior era utilizat ca regim antibiotic pentru tratamentul diverticulitei severe o combinație între ampicilină, metronidazol şi gentamicină fiind însă înlocuite de qiunolone la pacienții cu funcție renală alterată. Meronemul, impenemul şi nu eratpenemul reprezintă terapia preferată în cazul pacienților imunodeprimați şi în situațiile de diverticulită complicata deoarece au un spectru antibacterian care acoperă spectrul enterococic şi *Pseudomonas* [40].

Managementul durerii este important. Meperidina este folosită ca drog de elecție în tratamentul durerii din diverticulita severă neexistând însă nici o dovadă că este terapia optimă. Utilizarea morfinei duce la creşterea

tonusului intestinului subțire şi gros, dezorganizarea mişcărilor peristaltice, spasm sfincterian, scade secreția gastrică, biliară şi pancreatică, creând absorbția de apă şi consistența conținutului intestinal [41]. Meperidina are efecte similare asupra intestinului prin metabolizarea sa ducând la apariția unor radicali toxici, cauzând frecvent episoade de delir, greață, vărsături. Morfina exercită un control bun al durerii în diverticulită, acțiune mai bună decât meperidina fiind preferată în unele servicii chirurgicale [42].

Utilizarea antiinflamatorilor non-steroidiene şi a corticosteroizilor ar trebui să fie limitată fiind asociată cu un risc crescut de perforație colonică [43].

Dacă febra şi leucocitoza nu se remit după 2–3 zile de tratament sau dacă examenul clinic indică o agravare a simptomatologiei este indicat să se practice o reexaminare CT abdominală pentru a exclude abcesele abdominale sau alte complicații

În cazul diagnosticării abceselor peridiverticulare ce au un diametru mai mare de 5 mm în diametru se indică drenarea acestor sub ghidaj CT, manevră ce va duce la remiterea în mai puțin de 72 de ore a febrei, durerilor abdominale şi leucocitozei. Când cavitatea abcesului conține materii fecale de consistență crescută sau când la acest nivel se observă o perforație este necesară intervenția chirurgicală.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Dintre pacienții ce se prezintă cu un prim puseu de diverticulită, 15–25% vor prezenta o formă complicată care necesită intervenție chirurgicală. Indicațiile tratamentului chirurgical sunt perforația diverticulară cu prezența de aer liber în cavitatea peritoneală şi peritonita purulentă datorată deschiderii unui abces la acest nivel, abcesul intraabdominal sau pelvin, când drenajul CT nu este posibil, prezența unei fistule, imposibilitatea excluderii diagnosticului de carcinom colonic, ocluzia intestinală, status imunocompromis. Intervenția chirurgicală era recomandată în cazul pacienților care au avut cel puțin două episoade de divericulită acută. Recent indicația s-a modificat, intervenția chirurgicală impunându-se şi în funcție de comorbiditățile pacienților.

Abordarea chirurgicală a diverticulozei şi complicațiilor acesteia poare fi variată, diferită. Tratamentul chirurgical de urgență este reprezentat de o intervenție chirurgicală în doi paşi. În funcție de localizarea diverticulului abcedat se practică rezecția segmentului ce conține diverticulul inflamat cu diversia colonul proximal într-o colostomie şi închiderea ampulei rectale. Avantajul acestei intervenții este acela că focarul septic este îndepărtat în timpul intervenției inițiale, rezoluția procesului inflamator apărând după aproximativ 3–6 luni când se reintervine chirurgical refăcându-se continuitatea digestivă.

Tratamentul chirurgical într-un singur pas se poate practica în cazuri de urgență amânată când pregătirea mecanică a colonului se poate efectua.

Tratamentul chirurgical în trei etape este reprezentat de drenarea unui posibil abces prin crearea unei colostomii, la aproximativ 2–8 săptămâni efectuându-se o colectomie segmentară ca ulterior după 2–4 săptămâni de la a doua intervenție chirurgicală să se refacă continuitatea digestivă. Această ultimă modalitate de tratament chirurgical era recomandată în cazul peritonitei fecale sau purulente, studii recente evidențiind însă că intervenția chirurgicală în doi timpi are o rată a morbidității şi mortalității mai mică [44].

American Society of Colon and Rectal Surgeons recomandă colectomia segmentară electivă a segmentului colic implicat după două episoade de diverticulită şi un episod de diverticulită complicată. Există studii care sugerează că indicația este uşor forțată în cazul pacienților tineri care ar necesita mai multe episoade de diverticulită severă pentru a se interveni chirurgical.

DIETA

După ce puseul acut de diverticulită se remite pacientul îşi poate modifica dieta pe măsură ce toleranța digestivă îi permite menținând *à la long* o dietă bogată în fibre vegetale. În cazul episoadelor de diverticulită, formă uşoară este indicată o dietă lichidiană *per* os, pe termen lung. După remiterea procesului inflamator, dieta va avea un conținut scăzut în grăsimi şi crescut în fibre. Preparatele care conțin *psyllium* şi metilceluloză sunt indicate în dieta pacienților cu diverticuloză colonică [45].

PROGNOSTIC

Prognosticul depinde de severitatea diverticulitei, prezența complicațiilor şi comorbidităților.

BIBLIOGRAFIE

1. Isselbacher KJ, Epstien A: Diverticular disease. In: Braunwald E, Longo DL, *et al*, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998: 1648-1649.
2. McCarthy DW, Bumpers HL, Hoover EL: Etiology of diverticular disease with classic illustrations. J Natl Med Assoc 1996; 88(6): 389-90.
3. Jones DJ: ABC of colorectal diseases. Diverticular disease. BMJ. 1992; 304(6839): 1435-7.
4. Bahadursingh AM, Virgo KS, Kaminski DL, Longo WE: Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease. Am J Surg 2003 Dec; 186(6): 696-701.
5. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W: Acute diverticulitis. N Engl J Med, 1998; 338(21): 1521-6.
6. Chapman J, Davies M, Wolff B, *et al*: Complicated diverticulitis: is it time to rethink the rules? Ann Surg 2005; 242(4): 576-81.
7. Rampton DS: Diverticular colitis: diagnosis and management. Colorectal Dis 2001; 3(3): 149-53.
8. Poletti PA, Platon A, Rutschmann O, *et al:* Acute left colonic diverticulitis: can CT findings be used to predict recurrence?. AJR Am J Roentgenol 2004; 182(5): 1159-65.
9. Schoetz DJ Jr: Uncomplicated diverticulitis. Indications for surgery and surgical management. Surg Clin North Am 1993; 73(5): 965-74.
10. Wu JS, Baker ME: Recognizing and managing acute diverticulitis for the internist. Cleve Clin J Med 2005; 72(7): 620-7.
11. Freeman SR, McNally PR: Diverticulitis. Med Clin North Am, 1993; 77(5): 1149-67.
12. Schoetz DJ: Uncomplicated diverticulitis. Indications for surgery and surgical management. Surg Clin North Am, 1993; 73(5): 965-74.
13. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, *et al:* Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. Gut 1995; 37(1): 91-4
14. Jones DJ. Diverticular disease. BMJ 1992;304:1435-7.
15. Otte JJ, Larsen L, Andersen JR. Irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease - different diseases. Am J Gastroenterol 1 986;81 :529-31.
16. Simpson J, Scholefield JH, Spiller RC. Pathogenesis of colonic diverticula. Br J Surg 2002;89:546-54.
17. Reisman Y, Ziv Y, Kravrovitc D, Negri M, Wolloch Y, Halevy A. Diverticulitis: the effect of age and location on the course of disease. Int J Colorectal Dis 1999;14:250-4.
18. Munson KD, Hensien MA, Jacob LN, Robinson AM, Liston WA. Diverticulitis. A comprehensive follow-up. Dis Colon Rectum 1996;39:318-22.
19. Salzman H, Lillie D. Diverticular Disease: Diagnosis and treatment. Am Fam Physician, 2005, 72(7): 1229-34.
20. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Am J Gastroenterol 1999;94:3110-21.
21. Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, Bharucha AE, Tangalos EG. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. J Am Geriatr Soc 2000;48:1142-50.
22. Cortesini C, Pantalone D. Usefulness of colonic motility study in identifying patients at risk for complicated diverticular disease. Dis Colon Rectum 1991;34:339-42.
23. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al*. Prospective study of physical activity and the risk ofsymptomatic diverticular disease in men. Gut 1995;36:276-82.
24. Simmang CL, Shires GT. Diverticular disease of the colon. In: FeldmanM, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002:2100-12.
25. Evans JP, Cooper J, Roediger WE: Diverticular colitis – therapeutic and aetiological considerations. Colorectal Dis 2002; 4(3): 208-212.
26. Marinella MA, Mustafa M: Acute diverticulitis in patients 40 years of age and younger. Am J Emerg Med 2000; 18(2): 140-2.
27. Patel DG, Thomson WG: Diverticulitis and diverticular hemorrhage. In: Clinical Practice of Gastroenterology. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 1999: 727-732.
28. Pradel JA, Adell JF, Taourel P: Acute colonic diverticulitis: prospective comparative evaluation with US and CT. Radiology 1997; 205(2): 503-12.
29. Ambrosetti P, Grossholz M, Becker C, *et al*: Computed tomography in acute left colonic diverticulitis. Br J Surg 1997; 84(4): 532-4.
30. Shen SH, Chen JD, Tiu CM, Chou YH, Chang CY, Yu C. Colonic diverticulitis diagnosed by computed tomography in the ED. Am J Emerg Med 2002;20:551-7.
31. Chou YH, Chiou HJ, Tiu CM, Chen JD, Hsu CC, Lee CH, *et al*. Sonography acute right side colonic diverticulitis. Am J Surg 2001;181:122-7.
32. Cho KC, Morehouse HT, Alterman DD, Thornhill BA: Sigmoid diverticulitis: diagnostic role of CT-comparison with barium enema studies. Radiology 1990; 176(1): 111-5.
33. Stefansson T, Nyman R, Nilsson S, *et al*: Diverticulitis of the sigmoid colon. A comparison of CT, colonic enema and laparoscopy. Acta Radiol 1997; 38(2): 313-9.
34. Balthazar EJ: Diverticular disease. In: Textbook of Gastrointestinal Radiology. WB Saunders Co; 1994: 1072-97.
35. Khanna A, Ognibene SJ, Koniaris LG: Embolization as first-line therapy for diverticulosis-related massive lower gastrointestinal bleeding: evidence from a meta-analysis. J Gastrointest Surg 2005; 9(3): 343-52.
36. Gluecker, *et al*. Colorectal Cancer Screening with CT Colonography, Colonoscopy, and Double Contrast Barium Enema Examination: Prospective Assessment of

Patient Perception and Preferences. Radiology. 2003; 227(2): 378-384
37. Schreyer AG, Furst A, Agha A, *et al*: Magnetic resonance imaging based colonography for diagnosis and assessment of diverticulosis and diverticulitis. Int J Colorectal Dis 2004; 19(5): 474-80.
38. Mizuki A, Nagata H, Tatemichi M: The out-patient management of patients with acute mild-to-moderate colonic diverticulitis. Aliment Pharmacol Ther 2005 Apr 1; 21(7): 889-97
39. Oliver G, Lowry A, Vernava A, *et al*: Practice parameters for antibiotic prophylaxis--supporting documentation. The Standards Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum 2000; 43(9): 1194-2000.
40. Mueller MH, Glatzle J, Kasparek MS, *et al*: Long-term outcome of conservative treatment in patients with diverticulitis of the sigmoid colon. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17(6): 649-54.
41. Kornitzer BS, Manace LC, Fischberg DJ, Leipzig RM: Prevalence of meperidine use in older surgical patients. Arch Surg 2006; 141(1): 76-81.
42. Silverman ME, Shih RD, Allegra J: Morphine induces less nausea than meperidine when administered parenterally. J Emerg Med 2004; 27(3): 241-3.
43. Foutch PG: Diverticular bleeding: are nonsteroidal anti-inflammatory drugs risk factors for hemorrhage and can colonoscopy predict outcome for patients? Am J Gastroenterol 1995; 90(10): 1779-84.
44. Greenberg AS, Gal R, Coben RM: A retrospective analysis of medical or surgical therapy in young patients with diverticulitis. Aliment Pharmacol Ther 2005 15; 21(10): 1225-9.
45. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Prospective study of physical activity and the risk of symptomatic diverticular disease in men. Gut 1995;36:276-82.

E. RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

FLORIAN POPA, VLAD DENIS CONSTANTIN, BOGDAN SOCEA

Multe aspecte ale rectocolitei ulcero-hemoragice (RCUH), printre care cauza şi variabilitatea evoluției clinice, sunt puțin cunoscute. Totuşi, se cunoaşte bine faptul că RCUH poate da complicații ce pun în pericol viața, cum ar fi colita fulminantă şi cancerul, precum şi valoarea curativă a colectomiei [1].

EPIDEMIOLOGIE

Vârsta de debut a RCUH are o distribuție bimodală, cu primul vârf între 15 şi 30 de ani, şi al doilea între decadele şase şi opt de viață, femeile fiind afectate în proporție puțin mai ridicată decât bărbații. Boala are răspândire universală, fiind mai frecventă în țările occidentale şi rară în Asia, 15–40% dintre bolnavi prezentând agregare familială [2, 3].

ETIOPATOGENIE

RCUH şi boala Crohn sunt grupate în categoria bolilor inflamatorii intestinale. Aceste două maladii împart multe similarități, cum ar fi forma de prezentare şi răspunsul la medicamente imunosupresive, precum prednisonul, metotrexatul, 6-mercaptopurina, ciclosporina şi tacrolimusul. Efectul antiinflamator al agenților imunosupresivi asupra bolilor inflamatorii intestinale indică aceleaşi fenomene imune ce mediază cele două boli [4, 5].

Ipoteza actuală asupra etiologiei este că agenții externi, răspunsul gazdei şi influențele genetice şi imunologice interacționează în patogeneza bolilor inflamatorii intestinale, fiind posibil ca RCUH şi boala Crohn să fie manifestări diferite ale unui singur proces patologic. Gazda devine sensibilă la antigenele agenților patogeni externi (microbieni, virali sau factori din dietă) [5].

Odată inițiat procesul imunologic la nivelul intestinului (probabil în timpul colonizării microbiene în copilărie), orice agresiune care creşte permeabilitatea mucoasei pentru aceste antigene, poate precipita reacția inflamatorie la acest nivel, tipul antigenelor precum şi numeroşi alți factori determinând natura procesului inflamator (RCUH sau boala Crohn).

Eicosanoidele, metaboliții acidului arahidonic, şi factorul activator plachetar sunt doar doi dintre numeroşii mediatori ai inflamației din colită.

Deşi cauza exactă a bolilor inflamatorii intestinale este încă necunoscută, tot mai multe dovezi susțin ipoteza că acestea sunt rezultatul unei disfuncții a imunoreglării la nivelul peretelui intestinal. Una dintre manifestările imunoreglării inadecvate este reprezentată de producerea inadecvată a citokinelor. O scădere importantă a raportului dintre receptorul antagonist al IL-1 (IL-1ra) şi IL-1 a fost raportată atât în RCUH, cât şi în boala Crohn. Deoarece acest raport este corelat cu severitatea bolilor inflamatorii intestinale, s-a presupus că dezechilibrul între producerea IL-1 şi IL-1ra este implicat în patogeneza acestora [6].

Altă citokină implicată în inflamația intestinală este reprezentată de leukotriena B_4 (LTB_4). Nivele crescute de LTB_4 au fost detectate în mucoasa colonică la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, în special la cei cu RCUH.

Alt mediator implicat în patogeneză este reprezentat de L-selectina. Aceasta face parte dintr-o familie a moleculelor de adenozină, care propagă procesul inflamator prin intermediul leucocitelor.

Există numeroase asocieri de factori ce predispun la RCUH sau boala Crohn şi pot ajuta la elucidarea etiologiei bolilor inflamatorii intestinale. Unul dintre aceşti factori este reprezentat de apendicectomie. Studiile controlate au raportat faptul că apendicectomia reprezintă un factor protectiv independent pentru RCUH [7].

Alt factor protectiv este reprezentat de fumat; această asociere este atât de evidentă, încât nicoti-

na transdermică a fost folosită drept agent terapeutic, iar rezultatele i-au dovedit eficiența [5, 8].

Motivul acestor asocieri, a apendicectomiei şi fumatului, în special cu RCUH şi mai puțin cu boala Crohn, este încă necunoscut.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

RCUH este o boală inflamatorie care cuprinde la început doar mucoasa intestinală. Abcesele formate în criptele Lieberkühn penetrează în sub-mucoasa superficială şi, prin întinderea pe orizontală determină lezarea mucoasei supraiacente, congestia vasculară şi hemoragia fiind evidente. Marginile ulcerelor sunt ridicate, la fel ca şi resturile de mucoasă, care proemină în lumen (polipi sau pseudopolipi inflamatori) (fig. 47.22) [2, 4].

În afara cazurilor cu forme severe de boală, straturile musculare sunt, de obicei, indemne; suprafața seroasă prezintă în mod obişnuit doar vase sangvine congestionate, dilatate.

În forma fulminantă, când este cuprins întregul perete, colonul se poate dilata sau perfora, fiind scurtat, iar mezocolonul de dimensiuni normale, în contrast cu boala Crohn.

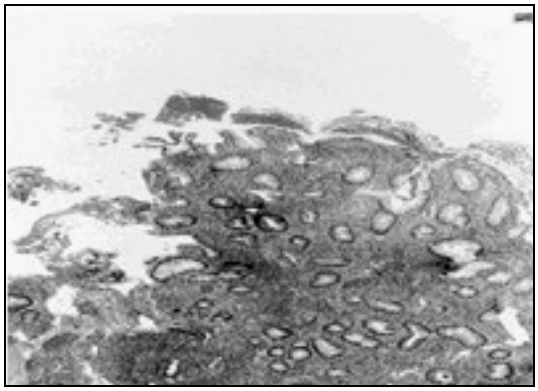


Figura 47.22. RCUH. Aspect microscopic: suprafața mucoasei ulcerată şi cu iregularități.

Diferența cea mai mare între RCUH şi boala Crohn este aceea că în RCUH, procesul inflamator este limitat la nivelul colonului. În boala Crohn, procesul inflamator poate afecta orice segment al tractului gastro-intestinal, inclusiv colonul şi, în unele cazuri (30–40%) exclusiv colonul. Totuşi, chiar şi atunci când procesul inflamator este limitat la colon, colectomia nu poate fi luată în considerare drept măsură terapeutică pentru boala Crohn.

Altă particularitate a RCUH este reprezentată de distribuția dinspre distal spre proximal şi interesarea continuă a mucoasei. RCUH debutează ca o proctită şi se extinde proximal fără a lăsa zone de mucoasă indemnă. Deşi boala poate avea o astfel de distribuție, pacienții pot prezenta colonul distal aproximativ intact şi colonul proximal inflamat activ [9].

Cel mai adesea, boala este limitată la nivelul colonului stâng. La majoritatea pacienților cu RCUH localizată pe partea stângă, există o demarcație clară a marginii proximale, exact la nivelul flexurii splenice. A fost înaintată ipoteza că această demarcație precisă la nivelul flexurii splenice poate fi datorată terminației arteriale incomplete la nivelul demarcației.

Implicarea întregului colon este denumită *colită universală* sau *pancolită*. La pacienții cu pancolită, ileonul poate fi inflamat, fenomen numit *„ileita retrograda" (back-wash ileitis*). Interesarea perianală este relativ rară în RCUH, pe când în boala Crohn este destul de frecventă [1].

Aspectul macroscopic este de obicei nemodificat pe partea seroasă. În cazul RCUH severe, îngroşarea peretelui colonic şi congestia seroasă pot deveni vizibile, dar nu apar modificări inflamatorii propriu-zise ca în boala Crohn. Aceste constatări se întâlnesc la deschiderea colonului. Mucoasa apare congestionată, ulcerată şi hemoragică.

Un aspect tipic în RCUH este reprezentat de apariția pseudopolipilor. Aceşti polipi regenerativi pot tapeta mucoasa în întregime, dându-i colonului aspectul de polipoză [4].

DIAGNOSTIC CLINIC

Simptomele cardinale sunt reprezentate de rectoragii şi diaree: eliminări frecvente de scaune apoase amestecate cu sânge, puroi şi mucus, însoțite de tenesme şi chiar de incontinență urinară. Aproape două treimi dintre pacienți prezintă crampe abdominale dureroase şi diverse grade de febră, vărsături, scădere ponderală şi deshidratare [2, 10].

Forma uşoară se poate manifesta doar prin scaune frecvente, iar un număr redus de pacienți pot prezenta constipație.

În cazuri izolate, singurele manifestări clinice pot fi reprezentate doar de complicații sistemice, cum ar fi artropatii sau piodermita. Produsele lactate pot agrava diareea.

De cele mai multe ori, după un interval de 6 până la 12 luni, diagnosticul este stabilit prin colonoscopie.

Odată cu progresia procesului inflamator, pacienții relatează apariția mucusului amestecat cu sânge în scaun; rectul îşi pierde apoi elasticitatea şi se produce colabarea lumenului, ducând la apariția *tenesmelor*. Când se ajunge în acest stadiul al evoluției, pacienții încearcă să aibă scaun de 30–40 de ori ziua şi de câteva ori noaptea. *Incontinența fecală* este frecventă, de asemenea, în acest stadiu [11].

În formele uşoare, examenul fizic poate fi normal, dar în formele severe abdomenul este destins, mai ales în cadranul inferior stâng, şi colonul dilatat. Anusul este adesea fisurat, destins şi spastic, iar mucoasa rectală pare granulată, degetul examinator al mânuşii putând fi acoperit cu sânge, mucus sau puroi.

Odată cu începerea terapiei farmacologice specifice, majoritatea pacienților intră în remisiune în câteva săptămâni. Intervalul dintre remisiune şi reapariția semnelor clinice este foarte variabil, aşa cum este şi severitatea şi frecvența recăderilor.

Există un subgrup de pacienți a căror evoluție este gravă de la început şi care se îmbunătățește doar când este rezecat colonul, această formă fiind mai frecventă la pacienții mai tineri [11]. În asociere cu această formă, pacienții tineri prezintă semne clinice de toxicitate sistemică, cum ar fi *febra* şi *pierderea ponderală.* Chiar şi pacienții care au avut un răspuns favorabil la medicamente, pot dezvolta forme severe de RCUH.

O trăsătură aparte a RCUH este reprezentată de asocierea cu manifestări extradigestive, cele mai frecvente fiind *artrita periferică* şi *spondilita anchilozantă*.

Prinderea articulațiilor este de obicei monoarticulară sau pauciarticulară, mai frecvent implicând articulația genunchiului şi glezna.

Cea mai gravă manifestare extradigestivă a RCUH este reprezentată de **colangita sclerozantă primară** (CSP), manifestare ce nu poate fi tratată prin colectomie. Există dovezi că mucoasa colonică este diferită la pacienții cu CSP. De exemplu, celulele *natural-killer (nk)* sunt prezente în număr crescut în mucoasa colonică la pacienții cu CSP, unul dintre riscurile cele mai mari fiind reprezentat de apariția *neoplaziilor.* S-a dovedit că riscul apariției cancerului colonic la pacienții cu RCUH este de cinci ori mai mare atunci când aceştia dezvoltă şi CSP [12].

EXAMENE DE LABORATOR

Anemia, leucocitoza şi creşterea ratei de sedimentare sunt de obicei prezente. Forma severă prezintă hipoalbuminemie, depleție de apă, electroliți şi vitamine, iar probele de laborator evidențiază steatoree; nivelele scăzute de antitrombină III pot conduce la complicații tromboembolice.

Examenele coproparazitare sunt utile pentru detectarea prezenței paraziților, bacteriilor şi leucocitelor.

STUDII IMAGISTICE

Sigmoidoscopia este un examen esențial, deci clisma nu trebuie efectuată înainte de examinare. Mucoasa rectală este granulară, mată, hiperemică şi friabilă, astfel că mucoasa sângerează când este atinsă. Modelul vascular submucos este şters datorită edemului. La nivelul rectului nu se întâlnesc ulcerații adânci, datorită afectării superficiale a mucoasei. În stadii mai avansate, mucoasa are o culoare roşu-violacee, este catifelată şi extrem de friabilă. În lumen este prezent sânge amestecat cu mucus şi puroi. Întinderea este uniformă în segmentul afectat, fără zone de mucoasă indemnă. Biopsia poate fi utilă pentru confirmarea diagnosticului, dacă mucoasa mai puțin afectată [1, 9].

În faza de recuperare pot apărea hiperemie şi edem al mucoasei, precum şi polipi inflamatori. Mucoasa vindecată este, de obicei, mată şi granulară, având un desen vascular cu vase teleangiectatice, ce diferă de culoarea roz, tipică a mucoasei.

Clisma baritată nu ar trebui precedată de administrarea de purgative în formele acute, şi nu ar trebui efectuată deloc la pacienții cu forme

severe, deoarece poate precipita dilatația colonică. Radiografia fără substanță de contrast se poate efectua seriat în timpul atacurilor fulminante, în scopul detectării dilatației colonice (megacolon), dacă aceasta se produce.

Irigografia în RCUH poate evidenția iregularități ale mucoasei care variază de la urme foarte fine, până la ulcerații adânci şi neregulate. Odată cu evoluția bolii, haustrațiile sunt şterse treptat, iar colonul se îngustă şi se scurtează datorită rigidității musculare (fig. 47.23).

Figura 47.23. RCUH. Irigografie: scurtarea colonului, pierderea haustrelor (aspect de „țeavă de plumb"), fine urme pe marginile peretelui intestinal, ce reprezintă multiple ulcere mici.

Pseudopolipoza semnifică ulcerație severă. Lărgirea spațiului dintre sacru şi rect se datorează fie periproctitei, fie scurtării intestinului. Prezența stricturilor ar trebui să ridice întotdeauna suspiciunea unui cancer, cu toate că majoritatea stricturilor sunt benigne. CT-ul şi RMN-ul pot fi utile în cazurile complicate.

Folosirea leucocitelor marcate cu Indiu-111 poate fi utilă dacă prezența inflamației colonice este pusă la îndoială.

Colonoscopia ar trebui efectuată numai în cazul în care sigmoidoscopia şi irigografia nu sunt concludente, dar de fapt, endoscopia substituie clisma baritată în cele mai multe cazuri. De obicei, colonoscopul ar trebui introdus numai în colonul sigmoid, pentru a face diagnosticul primar. Datorită pericolului perforației, colonoscopia ar trebui efectuată cu mare grijă în cazul formei active a bolii, şi este contraindicată în prezența dilatației colonice (fig. 47.24, fig. 47.25 şi fig. 47.26).

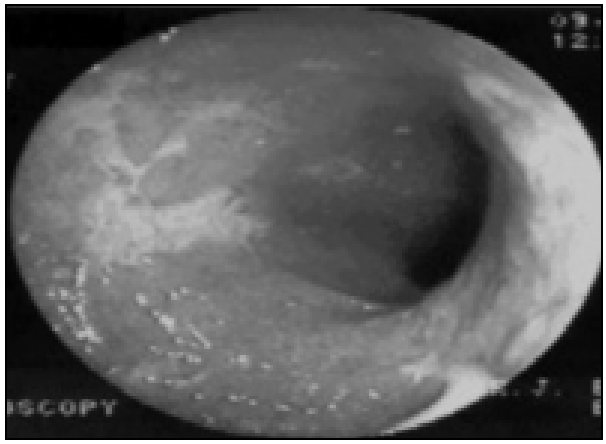


Figura 47.24. Colonoscopie. Pacient cu forma uşoară de RCUH: granulația mucoasei şi pierderea desenului vascular normal.

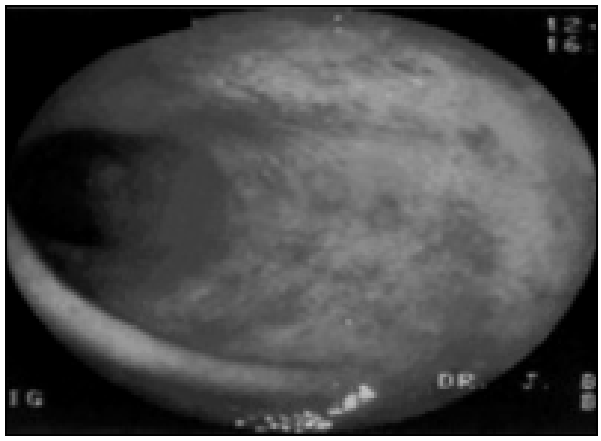


Figura 47.25. Colonoscopie. Pacient cu forma moderată de RCUH: mucoasă ulcerată şi hemoragie spontană.

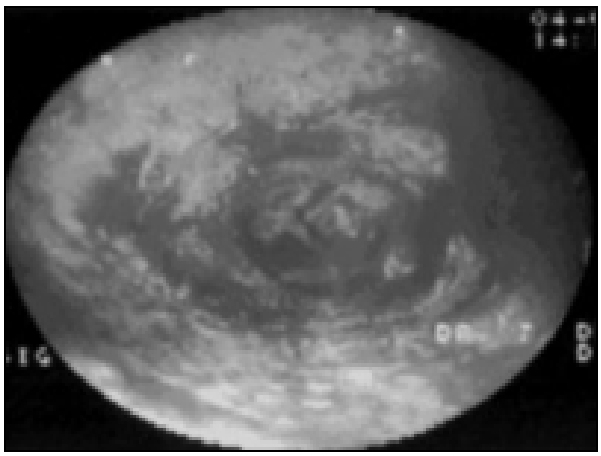


Figura 47.26. Colonoscopie. Pacient cu formă severă de RCUH: cu ulcerație francă, sângerare şi exsudat purulent.

În forma cronică, colonoscopia, însoțită de biopsie, este o metodă importantă în monitorizarea cancerului. Stricturile, precum şi alte anomalii radiologice, pot fi investigate, de asemenea, prin colonoscopie.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Neoplasmele de colon (inclusiv limfoamele) şi *boala diverticulară* trebuie luate în considerare pentru diagnosticul diferențial.

Salmoneliozele, precum şi celelalte *dizenterii bacilare* sunt diagnosticate prin coproculturi repetate. *Shigellioza* poate fi suspectată pe baza colorației albastre a leucocitelor din materiile fecale. *Campilobacter jejuni* reprezintă cauza principală a diareei hemoragice; microorganismele pot fi identificate prin coprocultură, iar titrul anticorpilor serici creşte în timpul bolii.

Colita hemoragică – sindrom caracterizat prin prezența diareei hemoragice şi dureri abdominale, fără febră – este asociată cu infecția cu *Escherichia coli* O157:H7.

Infecțiile cu Legionella pot mima RCUH; *proctitele gonococice* sunt detectate prin cultura din tamponamente rectale; *Herpes simplex* reprezintă principala cauză a proctitelor nongonococice la homosexuali; infecțiile cu *Chlamydia trachomatis* este destul de frecventă în acest grup, mucoasa având o inflamație marcată, ce se aseamănă cu cea din boala Crohn.

Este foarte important, în fiecare caz, să se excludă *amoebiaza* prin examinarea microscopică a materiilor fecale, tampoanelor rectale sau biopsia rectală; testele serologice confirmă infecția clinică.

Unele cazuri de *histoplasmoză, tuberculoză, boala citomegalică, schistosomiază, amiloidoză* sau *boala Behcet* pot fi dificil de diagnosticat.

Infecțiile gastrointestinale asociate SIDA au o frecvență în creştere. *Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)* pot produce inflamația mucoasei şi chiar stricturi ale intestinului gros. Colitele colagenice pot fi sau nu corelate cu consumul de AINS; diareea mucoasă reprezintă simptomul principal, endoscopia fiind normală, iar biopsia demonstrează subțierea benzii de colagen imediat sub suprafață.

Colitele ischemice prezintă o afectare segmentară diferită față de distribuția RCUH.

Malacoplachia este o boală granulomatoasă cronică rară ce poate determina stricturi colonice şi poate fi confundată cu RCUH,

Colita de derivație reprezintă inflamația unui segment colonic sau rectal anterior normal, ce se produce în urma practicării unei colostomii temporare. Cauza poate fi deficiența factorilor nutritivi ai mucoasei, iar inflamația poate fi tratată prin aplicarea topică de acizi graşi cu lanț scurt. Restabilirea continuității intestinale rezolvă, de asemenea această problemă.

Cel mai dificil este de diferențiat RCUH de *boala Crohn*. Niciuna dintre caracteristici nu este specifică pentru vreo boală şi deseori diferențierea poate fi făcută numai după ce sunt efectuate toate explorările. Aproximativ 10% dintre cazuri nu pot fi clasificate (colite nedeterminate) [2, 4, 9].

COMPLICAȚII

Următoarele *manifestări extracolonice* se pot asocia cu RCUH, fără a fi o relație direct proporțională între severitatea bolii şi apariția acestora:

- leziuni ale tegumentului şi membranele mucoase (eritemul nodos, eritemul polimorf, piodermita gangrenoasă, dermatite pustulare, stomatite aftoase);
- uveite;
- leziuni osoase şi articulare (artralgii, artrite şi spondilite anchilozante);
- leziuni hepatobiliare şi posibil pancreatice (infiltrație grăsoasă, pericolangită, ciroză, colangită sclerozantă, carcinom de căi biliare, litiază veziculară, insuficiență pancreatică);
- anemie feriprivă;
- malnutriție şi retard fizic;
- pericardită.

Colangita sclerozantă poate necesita transplant hepatic.

Complicațiile ano-rectale sunt prezente la 15–20% dintre pacienții cu RCUH, un proces mai redus decât în cazul bolii Crohn. Fisurile anale sunt cele mai frecvente (aproximativ 12% din pacienți), iar abcesele ano-rectale şi fistulele se întâlnesc la 5% din pacienți.

	RCUH	Boala Crohn
Semne şi simptome		
Diaree	Marcată	Prezentă; mai puțin severă.
Rectoragii	Caracteristică	Rară
Leziuni perianale	Rare	Frecvente, complexe; pot precede diagnosticul
Dilatație toxică	Prezentă (3–10%)	Prezentă (2–5%)
Perforație	Liberă	Localizată
Manifestări sistemice (artrite, uveite, piodermie, hepatită)	Prezente	Prezente
Studii radiologice		
	– Urme fine, confluente, subțiri; mucoasă îngroşată, resturi de mucoasă; – Afectare concentrică; – Fistule interne – foarte rar; – Numai la nivelul colonului exceptând *backwash ileitis*; – Poate fi limitat pe partea stângă.	– Ulcerații longitudinale; îngroşări transversale, aspect de „piatră de pavaj”; Zone de mucoasă cu aspect normal; – Afectare excentrică; – Fistule interne – în mod obişnuit; – Poate fi implicată orice porțiune a tractului intestinal; – Poate fi limitat la ileon sau la partea dreaptă a colonului.
Morfologie		
Macroscopic	– Afectare confluentă – Rectul este de obicei afectat; – Mezocolonul nu este afectat; ganglioni măriți; – Ulcerații superficiale neregulate întinse; – Polipi inflamatori prezenți în mod obişnuit; – Peretele intestinal nu este îngroşat.	– Afectare segmentară cu sau fără zone indemne. – Rectul adesea neafectat; – Mezocolonul este subțiat, adenopatie accentuată – Ulcerații longitudinale adânci şi fisuri transversale; – Polipi inflamatorii neproeminenți; – Îngroşarea peretelui intestinal
Microscopic	– Reacție inflamatorie limitată de obicei la mucoasă şi submucoasă; doar în cazuri severe straturile musculare sunt implicate; – Fără fibroză – Rare granuloame	– Inflamație cronică a tuturor straturilor peretelui intestinal; afectarea straturilor musculare se produce în mod obişnuit; – Fibroză submucoasă; – Granuloame frecvente.
Evoluție naturală		
	– Exacerbări, remisiuni; – Poate fi letală	– Indolentă, recurentă;
Tratament		
Răspuns la tratamentul medical	– Răspuns favorabil în 85% din cazuri;	– Dificil de evaluat; – Puțin controlat pe termen lung
Tipul tratamentului chirurgical şi răspunsul la tratament	– Colectomie cu anastomoză ileo-anală; – Proctocolectomie cu ileostomie convențională sau de continență; – Fără recurențe.	– Colectomie segmentară; – Colectomie cu anastomoză ileo-rectală; – Proctocolectomie dacă rectul este sever afectat; – Recurență în mod obişnuit.

Perforația colonului, întâlnită la aproximativ 3% din pacienții spitalizați, este responsabilă pentru mai multe decese decât oricare dintre complicațiile RCUH.

Riscul perforației este maxim la în cazul atacului inițial al bolii, şi se corelează cu extinderea şi severitatea RCUH. Perforația se produce cel mai adesea la nivelul colonului sigmoid sau flexura splenică şi poate conduce la un abces localizat sau peritonită fecală generalizată. Orice colon sever afectat poate perfora, dar cei mai vulnerabili sunt pacienții cu dilatație toxică (megacolon). Terapia sistemică (corticosteroizi sau antibiotice) poate masca dezvoltarea acestei complicații [9].

Dilatația acută a colonului (megacolonul toxic) se întâlneşte la aproximativ 3–10% dintre pacienți, 9% dintre cazuri suferind intervenții chirurgicale cu caracter de urgență. Pacienții au starea generală foarte alterată, determinată de unul sau mai mulți dintre următorii factori: inflamația straturilor musculare, hipokaliemie, folosirea opioidelor, anticolinergicelor sau clismei baritate.

Megacolonul toxic este diagnosticat prin radiografii abdominale simple sau prin irigografie, care arată o îngroşare a peretelui intestinal şi dilatarea lumenului (peste 6 cm la nivelul colonului transvers) (fig. 47.27); deseori aerul intraluminal accentuează pseudopolipii nodulari iregulați.

Figura 47.27. RCUH. Irigografie: dilatația colonului transvers, multiple densități neregulate în lumen reprezentate de pseudopolipi şi pierderea haustrațiilor.

Dilatația toxică se poate produce şi în boala Crohn, precum şi în alte tipuri de colite, cum ar fi ameobiozele şi salmoneliozele.

Hemoragia masivă este o complicație rară, dar care poate pune viața în pericol.

Stricturile se produc în aproximativ 10% dintre pacienți cu RCUH, fiind mai frecvente în cazul bolii cronice, cu toate că pot apărea şi în cazul formelor acute. Stricturile benigne sunt cauzate de îngroşarea straturilor musculare, fibroză, aglomerări ale polipilor inflamatori sau combinații ale acestor procese. Riscul cel mai mare este reprezentat de cancer.

Cancerul de colon sau rect are debutul la aproximativ 5–8 ani de la apariția RCUH. După 10 ani de la debut, aproximativ 5% dintre pacienți dezvoltă cancer colorectal [13].

Majoritatea factorilor considerați anterior predictivi pentru riscul de cancer nu mai sunt fiabili (vârsta debutului, severitatea primului atac, gradul de agresiune al bolii).

Extinderea leziunilor şi-a limitat valoarea de factor predictiv, atât pancolitele cât şi colitele stângi având aceeaşi rată de malignizare.

Colita sclerozantă se asociază cu cancerul colorectal în RCUH.

Cancerele tind să fie multicentrice, puțin diferențiate şi probabil mai frecvente pe partea dreaptă. Unele cancere sunt dificil de recunoscut endoscopic sau radiologic datorită dimensiunilor reduse şi datorită faptului că pot fi plane. Este recomandată supravegherea periodică colonoscopică şi biopsierea multiplă pentru a urmări displazia epitelială, fiind indicată colectomia profilactică chiar şi în cazul displaziei de grad mic [13].

În cazul displaziei de grad mare, riscul de a descoperi cancer la nivelul colonului este de 30–50%, unele cazuri fiind în stadii avansate.

Se cercetează existența unui marker sensibil, unul sau mai mulți markeri moleculari putând fi luați în considerare.

Riscurile şi beneficiile colectomiei ar trebui puse în balanță cu cele ale colonoscopiei repetate, la pacienții cu RCUH. Având posibilitatea efectuării unei anastomoze ileo-anale, colectomia este mai „atractivă" pentru medici şi pacienți decât în trecut.

TRATAMENT

TRATAMENTUL MEDICAL

Scopul terapiei conservative este stoparea cât mai rapidă a fazei acute şi prevenirea recăderilor. Managementul depinde de severitatea atacului, precum şi de gupa de vârstă, copiii şi vârstnicii ridicând probleme terapeutice speciale.

Prima linie terapeutică pentru RCUH este reprezentată de derivaţii acidului 5-aminosalicilic, dintre care cel mai vechi este azulfidina; mezalamina este un alt derivat ce poate fi folosit [2, 10].

A doua linie terapeutică este reprezentată de agenţii imunomodulatori, cuprinzând un spectru de medicamente de la corticosteroizi până la tacrolimus (macrolidă imunosupresoare). Datorită numeroaselor efecte adverse în cazul administrării pe termen lung, corticosteroizii trebuie administraţi în cure scurte, la pacienţii cu forme acute.

La unii pacienţi, azatioprina poate fi eficientă când boala devine rezistentă la corticosteroizi.

Alţi agenţi imunomodulatori folosiţi în menţinerea remisiunii RCUH sunt reprezentaţi de 6-mercaptopurină, metotrexat, ciclosporină, mofetil-microfenolat şi tacrolimus [2, 5].

Forma uşoară este limitată la nivelul rectului şi colonului sigmoid, putând fi controlată ambulatoriu. Este recomandată evitarea efortului fizic – chiar repausul la pat. Dieta nu trebuie să conţină produse lactate bovine, şi nici alte alimente care pot exacerba diareea.

Sulfsalazina, administrată oral în doze de 2–8 g/zi, este eficientă în controlul formelor acute. Pacienţii alergici la sulfsalazină, pot beneficia de aceleaşi efecte prin administrarea orală a 2–5 g/zi de mezalamină. Colita distală poate fi tratată topic cu mezalamină şi corticosteroizi, sub formă de supozitoare sau spumă, în cazul afectării ultimilor 15–20 cm a intestinului; clismele pot fi folosite pentru o afectare de până la 60 cm a colonului distal [8].

Dacă toate aceste măsuri nu reuşesc ameliorarea rapidă a simptomatologiei, terapia ar trebui intensificată.

Forma severă sau *RCUH fulminantă* necesită spitalizare. Este necesară aspiraţia nazogastrică la pacienţii cu dilataţie colonică sau la cei cu risc de apariţie a complicaţiilor, în rest, punerea intestinului în repaus nu are niciun beneficiu, iar în cazul dispariţiei pericolului de dilataţie, nutriţia polimerică enterală totală este la fel de sigură şi eficientă ca şi nutriţia parenterală totală la pacienţii cu forme acute severe de RCUH.

Corticosteroizii, ca hidrocortizonul (100–300 mg/dl) sau predinisolul (20–80 mg/dl) sunt administraţi iniţial intravenos.

Antibioticele cu spectru larg (metronidazol şi gentamicină sau o cefalosporină), sunt administrate adesea pacienţilor cu simptomatologie severă, cu toate că beneficiile antibioterapiei nu au fost demonstrate. Ciclosporina (administrată 4 g/kg/zi, intravenos), este eficientă în cazul RCUH refractară la terapia steroidiană. Totuşi, toxicitatea este ridicată, iar beneficiile pe termen lung ale tratamentului cu ciclosporină nu sunt cunoscute. Hipokaliemia este frecventă şi trebuie corectată.

Administrarea substanţelor anticolinergice şi a opioidelor trebuie efectuată cu prudenţă, deoarece pot precipita dilataţia colonului.

Terapia de susţinere

Supozitoarele cu mezalamină administrate nocturn sau administrarea orală a mezalaminei reprezintă terapia de susţinere a pacienţilor cu colite distale.

Administrarea orală a mezalaminei sau a acidului 5-aminosalicilic, reduce rata recăderilor la pacienţii cu RCUH extinsă.

Folosirea cronică a corticosteroizilor, chiar şi în administrare locală, trebuie evitată, datorită numeroaselor efecte secundare sistemice.

Terapia imunosupresoare (mercaptopurina, azatioprina) este folosită în tratarea pacienţilor cu RCUH care nu tolerează întreruperea tratamentului steroidian [5].

Nicotina transdermică pare a avea efecte terapeutice în RCUH, dar numeroşi medici evită folosirea acestui agent, până nu sunt aduse dovezi pe termen lung a eficacităţii şi siguranţei acestuia.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţii

Forma acută: intervenţia chirurgicală de urgenţă este indicată în cazul perforaţiei colonice dovedite sau suspecte. Operaţia chirurgicală cu caracter de

urgență este indicată şi în cazul unei complicații (megacolon toxic, hemoragie sau colită fulminantă), tratată anterior medicamentos şi care nu a răspuns la terapie. Dacă megacolonul toxic nu răspunde în câteva ore la tratament, operația este efectuată de necesitate, pentru a evita perforația [10, 11].

Boala fulminantă, fără megacolon, trebuie să se amelioreze în 4–5 zile sau mai puțin, în caz contrar este indicată intervenția chirurgicală.

Tratamentul medical îndelungat poate duce la necesitatea abordării chirurgicale stadiale, în timp ce, tratamentul chirurgical timpuriu poate necesita o singură intervenție.

Forma cronică este caracterizată de frecvente exacerbări, simptome cronice continue, malnutriție, fatigabilitate, incapacitate de muncă, incapacitatea unei vieți sociale şi sexuale – toate fiind elementele formei refractare. Exacerbările date de întreruperea administrării corticosteroizilor, impune efectuarea colectomiei.

Prevenirea sau tratarea cancerului colorectal reprezintă o altă indicație pentru intervenția chirurgicală.

Manifestările extracolonice, cum ar fi artrita, piodermita gangrenoasă sau afecțiunile hepatobiliare, pot răspunde la colectomie, însă altele (spondilita anchilozantă), nu se ameliorează după rezecția colonului.

Intervenția chirurgicală este considerată profilactică atunci când este efectuată înaintea apariției oricărei dintre complicațiile enumerate. Chirurgii şi majoritatea gastroenterologilor consideră că 10 ani de evoluție a RCUH cu afectare generală reprezintă o indicație pentru colectomia profilactică.

Opțiunile chirurgicale pentru RCUH variază de la proctocolectomia clasică, incluzând rezecția abdomeno-perineală, până la proctocolectomia reconstructivă, în care anusul este conservat, iar continuitatea tractului gastro-intestinal este restabilită prin ileo-anoanastomoză cu rezervor ileal. În cazul urgențelor, cea mai simplă intervenție care se poate efectua este colectomia cu ileostomie (procedeul Hartmann) (fig. 47.28). În trecut, era practicată o singură ileostomie de derivație sau mai multe colostomii ca proceduri minime la pacienții în stare critică, cum ar fi pacienții cu megacolon toxic. Imediat după ce aceste procedee au fost efectuate, a devenit evident faptul că procesul inflamator a continuat, în ciuda devierii fluxul materiilor fecale, drept urmare acest procedeu fiind abandonat.

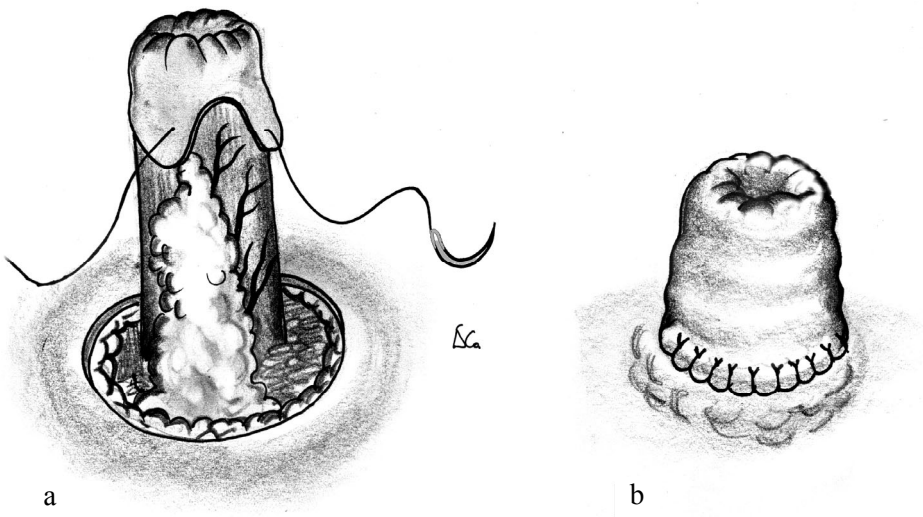


Figura 47.28. Construirea ileostomiei. Ileonul terminal este adus 5 cm prin peretele abdominal (a), eversat şi suturat (b), la seromusculara ileală mai proximală, şi apoi la derm, pentru maturarea ileostomiei.

Alegerea procedeului chirurgical se face în funcție de condiția clinică a pacientului la momentul intervenției, prezența comorbidităților, stilul de viață al pacientului, şi, în situații extreme, constituția fizică a bolnavului. La pacienții în stare critică, intervenția chirurgicală va fi limitată la o operație minimă (colectomie sau procedeul Hartmann).

În situații foarte rare, pacienții cu colangita sclerozantă avansată pot necesita transplant hepatic concomitent cu colectomia. În general,

realizarea ileo-anoanastomozei cu rezervor ileal este amânată pentru timpul secundar al intervenţiei chirurgicale.

Una dintre cele mai mari provocări în realizarea intervenţiei chirurgicale este reprezentată de obezitate, atât coborârea rezervorului ileal prin pelvisul îngust al unui pacient obez, cât şi efectuarea unei ileostomii printr-un perete abdominal gros, putând fi foarte dificil de efectuat (fig. 47.29).

O altă alternativă a ileostomiei permanente este reprezentată de rezervorul intra-abdominal, sau rezervorul Kock (fig. 47.30). Acest procedeu a devenit alternativa la ileo-anoanastomoza cu rezervor ileal, fiind aplicat pacienţilor la care ileo-anastomoza a fost nereuşită sau cei care au suferit rezecţie abdomeno-perineală în era dinaintea ileo-anoanastomoza.

Rezervorul în „S" din imagine este unul dintre multiplele tipuri de rezervoare; rezervorul în „J" şi „W" au devenit preferate de majoritatea chirurgilor în ultimii ani. Rezervorul este anastomozat cu canalul anal imediat deasupra liniei dentate.

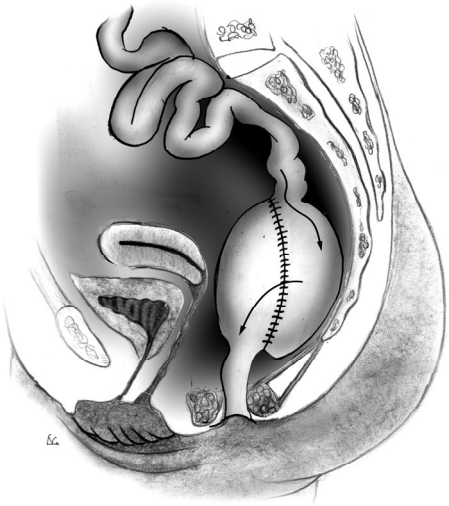


Figura 47.29. Vedere laterală a pelvisului după colectomie şi anastomoza ileoanală la bărbat.

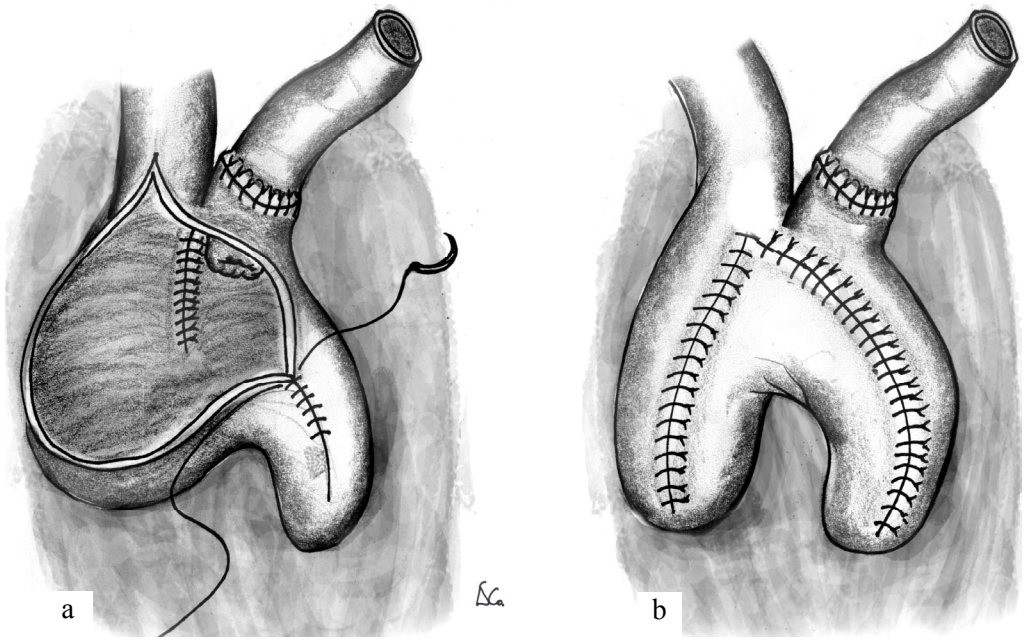


Figura 47.30. Ileostomia continentă (rezervorul Kock) constă dintr-un rezervor ileal şi o valvă construită din (a) interceptarea versantului eferent şi fixarea lui cu suturi sau staplere (b). Rezervorul este închis cu suturi, oferind un rezervor intestinal intern continent, pe care pacientul îl poate evacua prin stoma cutanată de câteva ori pe zi.

Ileo-anoanastomoza realizează o înlocuire excelentă a rectului. Totuşi, colonul ascendent şi descendent, prezintă importante roluri fiziologice, funcţia intestinală după ileo-anoanastomoză fiind departe de a fi normală. În cel mai bun caz, pacienţii pot avea între 4–6 scaune semiformate pe zi, scurgeri şi incontinenţă ocazionale, mai ales nocturne. Deşi această funcţie intestinală este suboptimală şi necesită modificare stilului de viaţă, simptomele pacienţilor se ameliorează după intervenţia chirurgicală. Ileo-anoanastomoza este o operaţie complexă, cu un risc crescut de complicaţii, unii chirurgi preferând proctocolectomia convenţională cu ileostomie permanentă, la pacienţii cu RCUH. Totuşi, la compararea proctocolectomiei clasice cu ileo-anoanastomoza incidenţa complicaţiilor a fost similar.

PROGNOSTIC

Rata mortalităţii RCUH a scăzut considerabil în ultimele două decenii. Primele atacuri sunt rareori fatale, dacă sunt tratate corespunzător.

Pe ansamblu, rata mortalităţii, la un an după debut, este aproximativ 1%. Mortalitatea după colectomiile de urgenţă este de 6%, majoritatea acestor decesese datorează perforării, complicaţie fatală la 40% din cazuri.

Prognosticul pe termen lung este bun. Aproximativ 10% dintre pacienţi vor dezvolta boala în 10 ani, iar rata mortalităţii este foarte scăzută. Dacă RCUH afectează colonul stâng, prognosticul este mai întunecat, iar la pacienţii cu pancolită, posibilitatea intervenţiei chirurgicale în primul an este de 25% , mortalitatea la 10 ani fiind de 5%.

Cancerul colorectal la pacienţii cu RCUH este adesea diagnosticat în stadii mai avansate decât cancerul sporadic, dar prognosticul este asemănător. *Screening*-ul prin colonoscopie şi biopsie pare să fi redus rata mortalităţii prin cancer, dar încă mai există numeroşi pacienţi care nu sunt detectaţi decât atunci când cancerul devine incurabil, neexistând un marker specific ce poate anticipa apariţia cancerului înainte ca acesta să devină manifest clinic [13].

În cazul colectomiei elective, mortalitatea după intervenţia chirurgicală este mai mică de 1%. Confortul pacientului după proctocolectomia cu rezervor ileal este excelent, majoritatea pacienţilor la care s-a intervenit chirurgical fiind mulţumită de rezultate, în comparaţie cu simptomele preoperatorii.

La aproximativ 90% dintre supravieţuitori, colectomia cu ileostomie este compatibilă cu o viaţă socială apropiată de normal; un număr redus de pacienţi au prezentat complicaţii reprezentate de obstrucţia intestinului subţire şi ileostomie incompetentă.

Alterarea funcţiei sexuale după proctectomie survine la aproximativ 12% dintre bărbaţi, mai ales la cei peste 50 de ani. Impotenţa apare la 3% dintre bărbaţi. Disfuncţia sexuală este frecventă la femei în primele luni postoperator.

BIBLIOGRAFIE

1. Andrew A. Shelton, MD, Theodore R. Schrock, MD, & Mark Lane Welton, MD, Current Surgical Diagnosis & Treatment - 11th Ed., 2003.
2. Angelescu N., Tratat de patologie chirurgicală, Ed. Medicală, Bucureşti 2003, 1702-1707.
3. Lazăr J., Md. Greenfield, Michael W. Mulholland, Keith T. Oldham, Gerald B. Zelenock, Keith D. Lillimoe, Keit Oldham, Essentials of Surgery: Scientific Principles and Practice 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1997.
4. Allan, R.N., Keigliley, M.R.B., Alexander, J. and Hawkins, E., Inflammatory Bowel Diseases, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.
5. Baert F, Rutgeerts P, Immunomodulator therapy of inflammatory bowel disease. Acta Clin Belg 52:251-257, 1997.
6. Casini-Raggi V, Kam L, Chong YJ, *et al*., Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease: A novel mechanism of chronic intestinal inflammation. J Immunol 154:2434-2440, 1995.
7. Andersson RE *et al*., Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med 2001;344:808.
8. Robinson M: Medical therapy of inflammatory bowel disease for the 21st century. Eur J Surg Suppl 1998;582:90.
9. Peter J. Morris, William C. Wood, Oxford Textbook of Surgery 2nd edition, Oxford Press, 2000.
10. Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 16th Edition, W. B. Saunders Company, 2001.
11. Keighley, M.R.B. and Williams, N.S., Surgery of the Anus, Rectum and Colon, 2nd edn, WB. Saunders, London, 1999.
12. Goudet P *et al*., Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. Dig Surg 2001;18:51.
13. Bernstein CN *et al.,* Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer 2001;91:854.

F. MEGACOLONUL TOXIC

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

GENERALITĂȚI

Megacolonul toxic este definit ca fiind colita toxică însoțită de dilatația colonului, fenomen total sau segmentar. Termenul folosit curent când se discută despre magacolonul toxic este acela de colită toxică [1, 2].

Elementele de diagnostic ale colonului toxic sunt reprezentate de dilatarea, fără prezența obstrucției colonului, mai mult de 6 cm în diametru şi a semnelor sistemice de toxicitate. Diagnosticul de magacolon toxic a fost stabilit de către Marschak, criteriile de diagnostic fiind descrise de Jalan şi colab. [3].

Criterii de diagnostic:

1. Prezența dilatației colonice diagnosticată radiologic
2. Febră, tahicardie, leucocitoză, anemie – oricare trei dintre aceste criterii
3. Deshidratare, stare modificată a conştienței, modificări electrolitice, hipotensiune – oricare dintre aceste criterii.

Megacolonul toxic poate fi o complicație a colitei inflamatorii, ischemice, infecțioase, postradice sau pseudomembranoase. Incidența megacolonului toxic este în creştere în ultimii ani mai ales datorită prevalenței crescute a colitei pseudomembranoase [4, 5].

FIZIOPATOLOGIE

Etiologia megacolonului toxic nu este complet elucidată, existând însă factori favorizanți cunoscuți pentru dezvoltarea acestei maladii. Dintre factorii predispozanți s-au identificat medicația care inhibă motilitatea intestinală (anticolinergicele, antidepresivele, opioidele, loperamida), clisma baritată, colonoscopia care pot provoca distensia colonului cu impact negativ asupra vascularizației colonice sau pot exacerba o microperforație colonică cauzând toxemie. În cazurile de colită necomplicată răspunsul inflamator este localizat la nivelul mucoasei. Elementul de diagnostic microscopic al megacolonului toxic este reprezentat de inflamația peretelui colonic inclusiv a seroasei. Oxidul nitric eliberat la nivelul peretelui colonic datorită inflamației inhibă tonusul musculaturii netede la nivelul segmentelor colonice afectate cauzând dilatația colonică [1, 2].

Incidența depinde de etiologia colonului toxic, prevalența crescută pare a fi direct proporțională cu administrarea antibioticelor cu spectru larg.

Mortalitatea a scăzut în ultimii ani ca rezultat al diagnosticului precoce, terapiei conservatoare agresive, stabilirii precoce a indicației chirurgicale şi a terapie intensive practicate postoperator [4].

DIAGNOSTICUL CLINIC

Pacienții prezintă semnele clinice ale unei colite acute refractare la tratament, diaree, dureri abdominale, rectoragii, tenesme, vărsături, deshidratare. Anamneza efectuată acestor pacienți relevă un istoric incluzând utilizarea de antibiotice, chimioterapice, imunosupresoare, rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn. Examenul clinic evidențiază tahicardie, febră, hipotensiune sau tahipnee, leucocitoză (absența leucocitozei nu infirmă diagnosticul), semne ale iritației peritoneale. Semnele perforației colonice pot fi marcate de administrarea de steroizi în cazul colitei ulcerative. Cauzele cele mai frecvente ale megacolonului toxic sunt reprezentate de colita ulcerativă, boala Crohn, colita pseudomembranoasă. Alți factori etiologici sunt reprezentați de agenții patogeni care produc colite infecțioase *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, *Cytomegalovirus*, colita

postradică, ischemică şi colitele nespecifice post-radioterapie [4, 8].

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

Examenele de laborator evidenţiază leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare, anemie, pacienţii imunosuprimaţi pot prezenta o valoare normală sau scăzută a leucocitelor. Examenul biochimic sangvin evidenţiază modificări hidro-electrolitice datorate în principal diareei inflamatorii. Diagnosticul imagistic este realizat prin radiografii abdominale simple. Este necesar să se efectueze radiografii abdominale simple multiple pentru a se urmări eficacitatea tratamentului şi evoluţia leziunilor colonice. Atât în radiografiile abdominale simple cât şi în ecografiile abdominale colonul apare dilatat, diametrul colonului transvers fiind mai mare de 6 cm, absenţa haustrelor, prezenţa aerului în cavitatea abdominală ca urmare a unei perforaţii colonice [10, 11]. Examenul radiologic cu bariu trebuie evitat datorită posibilităţii crescute a unei perforaţii colonice. Tomografia computerizată practicată în cazul unui astfel de pacient poate identifica sediul unei eventuale perforaţii [5, 7]. Examenul anatomo-patologic al colonului evidenţiază inflamaţie a peretelui colonic implicând toate straturile însoţită de necroză, plexul mienteric şi mucos nefiind afectate.

TRATAMENT

Tratamentul colonului toxic implică reducerea distensiei colonice pentru a preveni perforaţia, resuscitarea hidro-electrolitică, identificarea şi neutralizarea factorilor de risc.

Tratamentul conservator constă în administrarea antibioticelor cu spectru larg, întreruperea oricărei medicaţii care afectează motilitatea colonică, montarea unei sonde naso-gastrice, plasarea sub control radiologic a unui tub intestinal până la nivel ileal pentru decompresiunea colonică, administrarea de corticosteroizi în perfuzie intravenoasă [12].

Există studii experimentale care au reuşit să controleze colita toxică prin administrarea infliximabului, a unui anticorp monoclonal anti – TNF – alfa în cazul unor pacienţi care au refuzat intervenţia chirurgicală şi care nu au răspuns tratamentului conservator administrat iniţial. Leucocitofereza utilizată în tratamentul megacolonului toxic a fost practicată experimental la şase pacienţi care nu au răspuns tratamentului conservator iniţial. Astfel, în 4 dintre cele 6 cazuri procedeul a avut un efect imediat după 12 ore de la efectuare, la celelalte 2 evoluţia favorabilă instalându-se după aproximativ 40 de ore de la administrare. Utilizarea oxigenului hyperbaric în tratamentul megacolonului toxic necesită studii ulterioare în vederea stabilirii cu certitudine a eficacităţii [13, 14].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

În diagnosticarea megacolonului toxic consultul chirurgical este ideal să fie efectuat precoce, indicaţia de tratament chirurgical de urgenţă stabilindu-se în cazul perforaţiei colonice, hemoragiei importante, toxicităţii crescute şi continuării dilatării colonice diagnosticate imagistic. De recomandat este practicarea colectomiei totale dacă dilatarea colonului persistă şi nu se observă nici o îmbunătăţire a evoluţiei în 24–72 de ore de la instaurarea tratamentului conservator.

BIBLIOGRAFIE

1. Brandt LJ, Boley SJ, Colonic ischemia. Surg Clin North Am 1992 Feb; 72(1): 203-29.
2. Alapati SV, Mihas AA, When to suspect ischemic colitis. Why is this condition so often missed or misdiagnosed? Postgrad Med 1999 Apr; 105(4): 177-80, 183-4, 187.
3. Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Ischaemic colitis. Gut 1966 Feb; 7(1): 1-15.
4. Wiesner W, Willi UV, Nonocclusive ischemic colitis in a 12-year-old girl: value of unenhanced spiral computed tomography. Int J Colorectal Dis 2001 Feb; 16(1): 55-7.
5. Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB, Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. Radiology 1999 May; 211(2): 381-8.
6. Flobert C, Cellier C, Berger A, Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. Am J Gastroenterol 2000 Jan; 95(1): 195-8.
7. Barkhausen J, Stoblen F, Dominguez-Fernandez E, Impact of CT in patients with sepsis of unknown origin. Acta Radiol 1999 Sep; 40(5): 552-5.
8. Fisher DF Jr, Fry WJ, Collateral mesenteric circulation. Surg Gynecol Obstet 1987 May; 164(5): 487-92.

9. Yao T, Iwashita A, Hoashi T, Phlebosclerotic colitis: value of radiography in diagnosis – report of three cases. Radiology 2000 Jan; 214(1): 188-92.
10. Dirkx CA, Gerscovich EO, Sonographic findings in methamphetamine-induced ischemic colitis. J Clin Ultrasound 1998 Nov-Dec; 26(9): 479-82.
11. Horton KM, Fishman EK, Computed tomography evaluation of intestinal ischemia. Semin Roentgenol 2001 Apr; 36(2): 118-25.
12. Hunter GC, Guernsey JM, Mesenteric ischemia. Med Clin North Am 1988 Sep; 72(5): 1091-115.
13. Schuler JG, Hudlin MM, Cecal necrosis: infrequent variant of ischemic colitis. Report of five cases. Dis Colon Rectum 2000 May; 43(5): 708-12.
14. Hwang RF, Schwartz RW, Ischemic colitis: a brief review. Curr Surg 2001 Mar; 58(2): 192-194.

G. COLITA PSEUDOMEMBRANOASĂ

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

Colita, boală inflamatorie a colonului, poate fi asociată cu enterita şi/sau proctita, fiziopatologia variind în funcţie de etiologie.

Boala inflamatorie intestinală este un termen generic utilizat pentru a descrie două maladii asociate cu inflamaţia mucoasei gastro-intestinale, boala Crohn şi rectocolita ulcero-hemoragică.

COLITA PSEUDOMEMBRANOASĂ

GENERALITĂŢI

Colita pseudomembranoasă este o afecţiune asociată cu spitalizarea şi antibioterapia. Iniţial s-a considerat că factorul etiologic este *Staphylococcus aureus*, studiile stabilind că în 90% din cazuri *Clostridium difficile,* bacil anaerob Gram pozitiv, este responsabil de apariţia colitei membranoase. *Staphylococcus spp*, sau *enterotoxic* şi *Clostridium perfringens* sunt consideraţi potenţiali agenţi patogeni implicaţi în etiologia colitei pseudomembranoase, datele care să susţină această suspiciune sunt incomplete. *Clostridium difficile* a fost descris pentru prima dată în 1935 ca fiind un element comensal şi nu patogen al florei intestinului gros la nou-născuţii sănătoşi. A fost denumit *difficile* deoarece creşte încet în culturi. Deşi odată cu izolarea sa s-a observat că este producătorul unei toxine puternice, conexiunea dintre bacil şi colita membranoasă a fost realizată tardiv în anii ’70 [1].

Infecţia cu *Clostridium difficile* se manifestă prin apariţia unei diarei de intensitate medie, ocazional însoţită de crampe abdominale. Consecutiv la nivelul mucoasei intestinale se pot observa plăci albe-gălbui aderente, pseudomembranele. Aproximativ 20% dintre indivizii spitalizaţi vor contracta *Clostridium difficile* în timpul spitalizării şi un procent mai mare de 30% vor dezvolta diaree. Colita cu *Clostridium difficile* reprezintă cea mai frecventă infecţie nosocomială. Diagnosticul de colită cu *Clostridium difficile* ar trebui suspectat la orice pacient care are diaree şi care a fost supus antibioterapiei în ultimele două luni sau prezintă diaree în primele 72 de ore de la internarea în spital [1, 2].

FIZIOPATOLOGIE

Colita cu *Clostridium difficile* se datorează unei perturbări a florei bacteriene comensale colonice, colonizarea cu *Clostridium difficile* şi eliberarea unor toxine care cauzează inflamaţia şi lezarea mucoasei colonice. Colita pseudomembranoasă evoluează cu o reacţie inflamatorie a mucoasei peretelui intestinal prin acţiunea lezantă a toxinelor secretate de *Clostridium difficile* în lumenul intestinal. Colonizarea cu bacilul patogen poate fi realizată *de novo*, uneori însă *Clostridium difficile* se transformă din comensal în patogen în urma antibioterapiei ce modifică flora colonică normală. Prezenţa pseudomembranelor sugerează că leziunea este toxin-mediată post-infestare cu *Clostridium difficile*. Pseudomembranele reprezintă un amestec de celule inflamatorii, fibrină, componente bacteriene şi celulare care exsudează din mucoasa peretelui intestinal. Antibioterapia este factorul cheie care alterează flora colonică [1–3]. *Clostridium difficile* este prezent la 2–3% dintre adulţii sănătoşi şi 70% dintre copiii sănătoşi.

Tratamentul purtătorilor sănătoşi nu este indicat. Colonizarea se realizează pe cale fecal-orală. *Clostridium difficile* formează spori rezistenţi la căldură ce persistă mai multe luni chiar ani în mediul înconjurător. Flora intestinală normală rezistă colonizării şi creşterii *Clostridium difficile*. Utilizarea antibioticelor inhibă dezvoltarea florei comensale de la nivel colonic permiţând proliferarea *Clostridium difficile*.

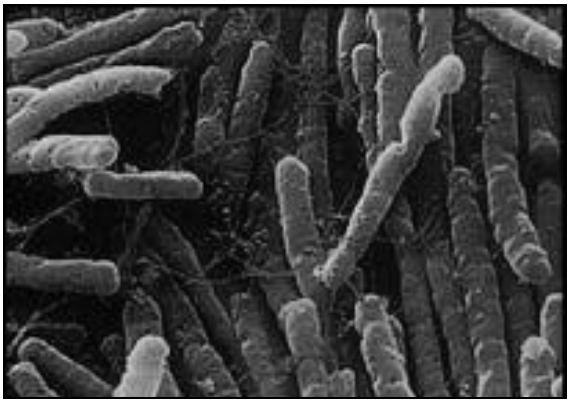


Figura 47.31. *Clostridium difficile*, microscopie electronică.

Clostridium difficile produce două toxine. Toxina A este o enterotoxină, toxina B citotoxină. Cele două toxine sunt proteine cu greutate moleculară mare capabile să se lege de receptori specifici de la nivelul celulelor mucoasei intestinale. Toxinele care se leagă de receptori pot pătrunde intracelular unde catalizează un proces de alterare specifică a proteinelor Rho, proteine care leagă TGP care au un rol activ în polimerizarea actinei, arhitectura citoscheletului şi mişcarea celulară. Ambele toxine A şi B par a avea un rol important în patogeneza colitei cu *Clostridium difficile.*

TOXINA A

Este o enterotoxină cu tropism pentru receptori cunoscuți situați la nivelul peretelui intestinal. Acest proces, duce la activarea cascadei inflamatorii, modificări citoscheletale şi distrugerea joncțiunilor intercelulare, stimulând secreția lichidiană la nivel colonic, leziuni ale mucoasei – edem şi inflamație.

TOXINA B

Este o citotoxină al cărei receptor nu a fost identificat la nivelul mucoasei colonice, ce distruge citoscheletul lezând mucoasa. Are un rol important în activarea cascadei inflamatorii [2, 3].

INCIDENȚĂ

Incidența este multifactorială, determinându-se în funcție de frecvența examenului endoscopic efectuat pentru stabilirea diagnosticului şi regimul antibiotic administrat în antecedente. Incidența este crescută la pacienții internați în spital, 0,5–1 cazuri la 100 000 de persoane spitalizate într-un an. În cazul persoanelor diagnosticate cu colită pseudomembranoasă în afară spitalizării riscul este de aproximativ 1 caz la 10 000 de prescripții de antibiotice [1].

MORTALITATE/MORBIDITATE

Majoritatea pacienților diagnosticați cu colită pseudomembranoasă se vindecă fără tratament specific, simptomele putând însă persista o perioadă îndelungată, recurența apărând în 5–50% din cazuri. Infecția cu *Clostridium difficile* asociată cu diaree poate influența prognosticul pacienților vârstnici şi imunosupresați, rata mortalității în aceste cazuri ajungând până la 25%. Studii internaționale care au evaluat evoluția colitei membranoase în cazul pacienților cu afecțiuni debilitante indică o rată a mortalității cuprinsă între 10–30% aceştia evoluând de regulă spre megacolon toxic şi perforații colonice [1, 2].

EPIDEMIOLOGIE

Infecția cu *Clostridium difficile* nu are predilecție pentru un anumit sex însă femeile au un risc crescut de a dezvolta recurențe. Colita cu *Clostridium difficile* este mai frecvent întâlnită la vârstnici, aceştia nefiind de regulă purtători sănătoşi ai bacilului. Copiii şi tinerii sunt purtători sănătoşi de *Clostridium difficile* colita având o prevalență scăzută la aceste vârste. Infecții încrucişate cu *Clostridium difficile* apar în clinicile de neonatologie, însă nou născuții nu dezvoltă colită pseudomembranoasă [1– 3].

DIAGNOSTIC CLINIC

Infecția cu *Clostridium difficile* produce un spectru larg de manifestări clinice: purtător asimptomatic, diaree formă uşoară-medie, colita pseudomembranoasă, colita fulminantă.

Colita pseudomembranoasă se dezvoltă ca urmare a prezenței unor elemente clinico-biologice care transformă comensalitatea în patogenie.

ANTIBIOTERAPIE ÎN ANTECEDENTE

Simptomele pot apare după o singură zi de antibioterapie deşi tipic se descriu la 5–10 zile

după inițierea tratamentului antibiotic. Totuşi simptomele pot pare şi la 10 săptămâni de la întreruperea administrării de antibiotice.

În mod obişnuit antibioticele implicate sunt reprezentate de clindamicină, ampicilină, alte peniciline şi cefalosporine de generația a III-a. Există studii care relevă că pot fi implicate aproape toate antibioticele, fluoroquinolonele şi unii agenți antineoplazici (metotrexat) care au şi activitate antibacteriană. Unii pacienți dezvoltă colită pseudomembranoasă fără expunere la antibioterapie [3, 4].

COLONIZAREA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Colonizarea cu *Clostridium difficile* apre în urma expunerii pacienților, sporilor care sunt rezistenți la aciditatea gastrică. În mediul spitalicesc sporii provin de la pacienții purtători sănătoşi de *Clostridium difficile*, patogenul fiind transmis prin manipularea obiectelor contaminate de personalul medical [3].

FACTORI CARE AFECTEAZĂ MOTILITATEA INTESTINALĂ

Factori de risc implicați în etiologia colitei pseudomembranoasă prin modificarea motilității intestinale sunt reprezentați de clisme, purgative, opioizi şi ileusul postoperator [3, 4].

ALȚI FACTORI DE RISC

- Sindromul hemolitic uremic, ischemia intestinală, neoplaziile, insuficiența renală, enterocolita necrotizantă, boala Hirschsprung, boala inflamatorie intestinală, explorare gastro-intestinală nechirurgicală [3, 4].

Semne clinice

- Diaree uşoară sau medie uneori chiar severă cu apariția a 20 de scaune pe zi
- Dureri abdominale sub formă de crampe (20–33% dintre pacienți)
- Anorexie
- Cefalee
- Febră, în cazurile severe
- Greață

Examenul fizic

- Febră
- Deshidratare
- Contractură abdominală minoră localizată în abdomenul inferior care se poate generaliza ridicând suspiciunea de perforație colonică şi peritonită
- Anasarcă
- Artrită reactivă, tenosinovită [4].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

- Dezechilibru hidro-electrolitic
- Hipoalbuminemie
- Leucocitoză
- Bacteriemie

Examinarea materiilor fecale

- Testul prezenței hemoragiilor oculte în materiile fecale, pozitiv
- Leucocitoza prezentă la examenul direct al materiilor fecale
- Identificarea prezenței lactoferinei în materiile fecale

Teste de laborator din materii fecale pentru identificarea *Clostridium difficile* [5, 6]

Evaluarea colitei pseudomembranoase se bazează pe detecția bacilului *Clostridium difficile* sau a toxinelor sale în materiile fecale. Metodele de testare sunt multiple, astfel:

– Testarea citotoxinelor prezente în materii fecale

- Standard pentru stabilirea diagnosticului de laborator, au specificitate şi sensibilitate crescută;
- Scaunul diareic este filtrat, amestecat cu antitoxină B şi adăugat unei culturi de fibroblaşti;
- Testul pozitiv demonstrează efectul citopatic al toxinelor neutralizat printr-un antiser;
- Rezultatul testului poate fi negativ sau pozitiv;
- Este un test costisitor ale cărui rezultate nu sunt standardizate, necesită incubare a preparatului 24 de ore şi posibilitatea efectuării de culturi celulare.

– Teste de tip ELISA

- Utilizate pentru detecția prezenței toxinei A şi/sau B;

- Este disponibilă o mare varietate de teste;
- Au o sensibilitate de 63–99% şi o specificitate de 75–100%;
- Au costuri reduse şi rezultate rapide;
- Dezavantajul este reprezentat de sensibilitatea scăzută, fiind necesară retestarea;
- Rezultatele fals negative pot apare când deşi se izolează din materii fecale *Clostridium difficile*, bacilul nu secretă toxină A (majoritatea testelor ELISA detectează doar toxina A).

– **Cultura directă de *Clostridium difficile* din materii fecale**

- Reprezintă metoda de diagnostic cu sensibilitatea cea mai mare;
- Nu este efectuat în mod obişnuit pentru că este costisitoare şi nu diferenţiază varietatea de *Clostridium difficile secretorie* de cea non-secretorie de toxine.

– **Studiile de latex-aglutinare**

- Detectează glutamat dehidrogenaza;
- Nu sunt recomandate.

– **PCR**

- Detectează prezenţa toxinei A sau B în materiile fecale
- Tehnologia necesară efectuării acestui tip de test limitează efectuarea acesteia doar în centre specializate.

DIAGNOSTIC IMAGISTIC

Studiile imagistice cum ar fi examenul CT nu sunt de ajutor în diagnosticul stadiilor iniţiale şi a colitei formă uşoară dar relevă prezenţa inflamaţiei peretelui colonic mai ales în cazurile care implică colonul ascendent.

În cazul pacienţilor cu formă severă de boală studiile imagistice pot furniza date legate de complicaţiile care vor agrava prognosticul pacienţilor.

Irigografia cu bariu nu are nici un rol în diagnosticarea precoce a colitei având efecte negative, favorizând instalarea megacolonului toxic sau perforaţiei intestinale [5, 6].

EXPLORĂRI PARACLINICE

Diagnosticul standard al colitei pseudomembranoase necesită vizualizarea prezenţei pseudomembranelor la nivelul mucoasei peretelui intestinal sau identificarea lor pe un specimen bioptic la examenul microscopic ambele proceduri efectuându-se în urma unei endoscopii digestive inferioare. Sigmoidoscopia flexibilă poate detecta imagini tipice în mai mult de 90% din cazuri. Deoarece la 10% dintre pacienţi leziunile caracteristice sunt prezente dincolo de accesibilitatea sigmoidosopului flexibil este indicată pentru diagnostic colonoscopia. În cazurile de colită pseudomembranoasă formă uşoară, pseudomembranele sunt slab reprezentate, diagnosticul fiind confirmat doar în urma examenului anatomopatologic al specimenului bioptic [6, 8].

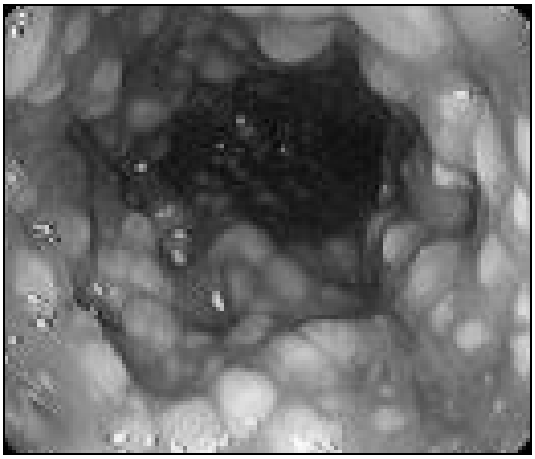


Figura 47.32. Leziuni caracteristice de colită pseudomembranoasă.

Expresia clasică a leziunilor de tip pseudomembranar este reprezentată de apariţia la nivelul mucoasei intestinale a unor noduli de culoare galbenă având o înălţime de 2–10 mm care proemină în lumenul intestinal. Aceste leziuni pot fi discrete sau pot conflua formând placarde în formele mai avansate ale bolii. Pseudomembranele pot fi uşor îndepărtate în timpul examenului endoscopic, relevând subjacent o mucoasă inflamată, eritematoasă. În cazurile de colită fulminantă examenul colonoscopic este contraindicat datorită riscului de perforaţie colonică, indicată fiind doar o proctoscopie realizată cu insuflaţie minimă.

Indicaţiile *guidelines*-urilor *American College of Gastroenterologists* pentru examenul endoscopic în caz de colită pseudomembranoasă [8]:

– urgență în stabilirea unui diagnostic;
– prezența ileusului sau absența scaunului;
– ca parte a protocolului de diagnostic pentru alte maladii colonice.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIC

Macroscopic pseudomembranele au aspectul unor formațiuni de tip nodular gălbui, slab aderente la peretele intestinal eritematos, leziuni punctiforme în formele uşoare de boală şi confluente în forma mai avansată.

Microscopic, semnul cel mai precoce de boală este reprezentat de necroza focală a celulelor epiteliale de suprafață de la nivelul criptelor glandulare, de prezența unui infiltrat inflamator cu polimorfonucleare şi fibrină care invadează capilarele laminei proprii, însoțită şi de hipersecreția de mucus în criptele adiacente. Astfel, la nivelul criptelor se vor forma abcese, pe măsură ce boala inflamatorie progresează apărând necroză cu denudarea mucoasei şi tromboză în venulele submucoasei. Inflamația peretelui intestinal este superficială însă expunerea mucoasei denudate, fluxului de materii fecale poate conduce la o disfuncție generalizată şi dilatarea secundară a musculaturii colonice [9, 10].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Boala Crohn, diverticulita, gastroenteritele virale, boala inflmatorie intestinală, sepsis intra-abdominal, sindromul colonului iritabil, sindromul de malabsorbție, megacolonul toxic, salmonelloză, shigelloză, colită ulcerativă, infecții vibrionice, infecții intestinale cu *Campylobacter*, amoebiază, reacții adverse la antibiotice, colita ischemică.

TRATAMENT

TRATAMENTUL CONSERVATOR

Conduita terapeutică este stabilită în funcție de severitatea colitei. Tratamentul conservator este inițiat prin întreruperea tratamentului antibiotic, dacă acest lucru este posibil şi administrarea unui tratamentul suportiv hidroelectrolitic agresiv. În 25% din cazuri tratamentul se rezumă doar la reechilibrarea hidro-electrolitică. Această abordare terapeutică posibilă în cazurile de colită formă uşoară şi medie permite refacerea microflorei normale a colonului reducând riscurile recăderii. În cazul purtătorilor asimptomatici tratamentul nu este necesar. Pentru a se reduce contaminarea mediului spitalicesc pacientul este izolat şi tegumentele personalului medical sunt antiseptizate corespunzător.

Pacienții cu formă severă de boală necesită antibioterpie pentru *Clostridium difficile*. La 95% dintre pacienți se instituie 10 zile de antibioterapie cu vancomycină *per* os sau metronidazol administrat *per* os sau intravenos. Terapia cu vancomycină administrată intra venos nu este indicată deoarece nu se va realiza concentrația bactericidă la nivelul mucoasei colonice. Atenuarea simptomatologiei va apare după 2–3 zile de tratament. Tratamentul antibiotic adecvat şi agresiv poate controla evoluția colitei prevenind perforația intestinală în cazurile severe de colită pseudomembranoasă. Datorită apariției rezistenței de tip *second step* a enterococilor la vancomycină tratamentul oral cu vancomycină este rezervat următoarelor situații:

– răspuns terapeutic negativ la tratmentul cu metronidazol;
– *Clostridium difficile* rezistent la metronidazol;
– pacienți care nu tolerează metronidazolul;
– femei însărcinate;
– vârste mai mici de 10 ani;
– stare critică datorată infecției cu *Clostridium difficile;*
– enterocolită stafilococică.

Agenți terapeutici de linia a 2-a indicați în terapia colitei peudomembranoase cu *Clostridium difficile* sunt reprezentați de: bacitracină (administrare orală), teicoplanină, acidul fusidic, colestiramina, colestipol [11, 12]. Bacitracina are un cost mult mai ridicat şi efect inferior metronidazolului în tratamentul colitei cu *Clostridium difficile*. Deşi *in vitro* teicoplanina este de 4 ori mai potentă decât vancomycina are un cost crescut, iar 20% dintre enterococi dezvoltă rezistență. Colestiramina are tropism pentru toxinele A şi B produse de *Clostridium difficile;* important este de menționat faptul că nu trebuie asociată în tratament cu vancomycina pe care o neutralizează.

O altă direcție în terapia acestei colite este reprezentată de utilizarea *Saccharomyces boulardii* care se pare că inhibă efectele pe care le au toxinele *Clostridium difficile* asupra mucoasei colonice.

S-a încercat utilizarea antibioterapiei cu rifampicină însă date concludente lipsesc. Administrarea de agenți inhibitori ai motilității intestinale, lopermid, hidroclorura de difenoxilat, atropina trebuie evitată deoarece pot afecta recuperarea abilității colonului de a avea un rol activ în *clearance*-ul toxinelor [12].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile de colită pseudomembranoasă complicată, megacolon toxic cu potențial pentru perforare sau în cazul perforației colonice. În colita pseudomembranoasă frecvența intervențiilor chirurgicale este scăzută fiind raportată în 0,39–3,6% din cazuri. Conduita terapeutică variază de la o simplă colostomie de diversie pentru segmentul afectat până la colectomie subtotală. Rata mortalității în cazul tratamentului chirurgical este crescută, 30–35% [12, 13].

COMPLICAȚII

Acute

Colita fulminantă este o complicați rară a infecției cu *Clostridium difficile*, apare în 3% dintre cazuri şi poate evolua spre megacolonul toxic, perforația colonică şi deces.

Megacolonul toxic este diagnosticat în cazul pacienților cu semne şi simptome de septicitate severă în prezența unui abdomen sensibil dureros la palpare şi un colon dilatat ce poate fi evidențiat la radiografia abdominală simplă.

Perforația colonică este însoțită de apariția unui abdomen acut chirurgical, apărare musculară, absența sunetelor intestinale. Radiografia abdominală simplă poate releva apariția pneumoperitoneului.

Complicațiile acute pot fi evitate prin dignosticare şi tratament precoce prin evitarea administrării de agenți care inhibă motilitatea în cazul pacienților cu diaree nozocomială.

Subacute

Recurența colitei şi diareei apare în 20% dintre pacienți la două săptămâni până la două luni după finalizarea terapiei specifice. Ocazional recăderi ale colitei pseudomembranoase pot apare după 6 luni de la puseul acut. Etiologia recăderilor este necunoscută suspectându-se că se datorează persistenței sporilor care nu au fost distruşi de tratamentul antibiotic. Tratamentul recăderilor se face prin administrarea de metronidazol *per* os. Recurența colitei membranoase nu se datorează dezvoltării rezistenței bacteriene la tratamentul cu metronidazol [10–13].

PROGNOSTIC

Majoritatea pacienților ce dezvoltă colită cu *Clostridium difficile* se recuperează fără terapie specifică, diareea persistând uneori câteva săptămâni. Tratamentul specific realizat cu metronidazol sau vancomycină are rată de vindecare de 95%, simptomatologia îmbunătățindu-se în 2–3 zile, rezoluția fiind completă în 7–10 zile. 15–20% dintre pacienții tratați pentru un prim episod de colită pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile* suferă recăderi. Frecvent recăderile apar în mai puțin de o săptămână de la terminarea tratamentului. Pacienții care au prezentat mai mult de două recăderi au un risc de 65% pentru o nouă recădere. Nu există indicații standardizate pentru managementul recăderilor, recăderile minore pot fi tratate fără terapie patogenă, în cazurile de recădere severă terapia este reprezentată de o combinație de vancomycină si rifampicină administrate 7–10 zile [13].

BIBLIOGRAFIE

1. Bartlett JG: Clostridium difficile: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994 May; 18 Suppl 4: S265-72.
2. Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 1997 May; 92(5): 739-50.
3. Bartlett JG: Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002 Jan 31; 346(5): 334-9.
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins S: Robbins Pathologic Basis of Disease. WB Saunders Co; 1989:360-361.
5. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, *et al:* Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995 Aug; 16(8): 459-77.

6. Johnson S, Gerding DN: Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998 May; 26(5): 1027-34; quiz 1035-6.
7. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT: Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994 Jan 27; 330(4): 257-62.
8. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB: Clostridium difficile-Associated diarrhea: A review. Arch Intern Med 2001 Feb 26; 161(4): 525-33.
9. Theilman NM: Antibiotic associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases . 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000:1111-21.
10. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, *et al*: Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992 Aug 15; 117(4): 297-302.
11. Friedenberg F, Fernandez A, Kaul V, *et al*: Intravenous metronidazole for the treatment of Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum 2001 Aug; 44(8): 1176-80.
12. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, *et al*: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996 May; 22(5): 813-8.
13. Wilcox MH: Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent Clostridium difficile diarrhoea. J Antimicrob Chemother 2004 May; 53(5): 882-4.

H. ENTEROCOLITA ACUTĂ NECROZANTĂ LA ADULT

DAN MOGOŞ, MĂDĂLIN TEODORESCU

DEFINIȚIE

Enterocolita acută necrozantă e definită ca fiind o necroză instalată rapid şi strict limitată la peretele intestinal, lăsând indemne mezenterul şi mezocolonul, fără nicio tromboză arterială sau venoasă la acest nivel [1, 2].

Enterita acută necrozantă a fost descrisă la adult în 1946 în cadrul unei epidemii observate de Beckermann şi Laas, denumind-o boala de Hamburg.

ETIOPATOGENIE

La adult, o analiză atentă permite identificarea de factori etiologici fundamentali şi declanşanți ai mecanismelor patogenice esențiale:

- perturbațiile vasculare funcționale din teritoriul mezenteric;
- infecția acută în bună parte cu germeni anaerobi, ambele având o acțiune electiv agresivă pe mucoasa intestinală.

Factorul vascular nu incriminează existența unui obstacol veritabil la nivelul vaselor mezenterice ci numai existența unor grave perturbații vasculare raportate la existența unui „şoc", leziuni cardiace, leziuni ateromatoase vasculare sau ale suferinței unității capilare (de cauză alergică, chimică, mecanică etc.).

Aceste perturbații vasculare se traduc prin existența unei ischemii şi a unei necroze; ischemia fragilizează mucoasa intestinală şi facilitează pătrunderea germenilor.

Factorul infecțios este foarte important, dar nu este întotdeauna exact apreciat, deoarece comportă diferite aspecte dintre care unele sunt puțin cunoscute.

Două dintre aceste aspecte sunt esențiale:

a. rolul infecției este manifest şi germenii implicați sunt anaerobi;
b. infecția este camuflată.

Infecția manifestă în formele gangrenoase cu anaerobi realizează două tipuri patogenice foarte diferite:

- primul tip mai rar, în care infecția cu anaerobi, primitivă este de origine exogenă, cu punct de plecare alimentar [există o formă pseudoepidemică (boala de Hamburg sau Pig-Bell) şi o formă sporadică actual singura observată în țările dezvoltate] [3];
- al doilea tip, totdeauna sporadic, cel mai frecvent, este patogenic foarte diferit. Infecția cu anaerobi este endogenă, secundară condițiilor locale şi generale (insuficiență cardiacă cu aritmie, stări de denutriție legate de o afecțiune medicală trenantă, radioterapie etc.) care favorizează exacerbarea inopinantă a florei microbiene aerobe şi anaerobe saprofită din intestin.

Infecția camuflată nu are ca rezultat specific gangrena infecțioasă a intestinului ci agravarea tulburărilor intestinale primitive, aceasta probabil prin fenomene alergice de intoleranță fără anticorpi, deci nespecific în forma locală hemoragică, adică într-un cuvânt prin fenomenul Sanarelli-Schwartzman; în fapt cadavrele germenilor aerobi din flora intestinală eliberează endotoxine care traversează mucoasa lezată prin anoxie circulatorie primară. Aceste endotoxine sensibilizează stratul profund al inestinului, apoi pătrunzând în vasele terminale cu pereți alterați realizează într-un fel injectarea intravasculară secundară declanşatoare a fenomenului Schwartzman.

Există şi câteva forme etiologice particulare [4, 6]:

- formele postoperatorii care sunt rare şi survin după intervenții chirurgicale foarte diverse: gastrectomie, laparotomie pentru anevrism de aortă, grefă de piele, cura herniei inghinale etc. Originea vasculară pare foarte probabilă în aceste cazuri dar mecanismul este redus la ipoteze;

- formele asociate stărilor de stres: unele enterocolite necrozante pot apărea în decursul oricăror stări de şoc septic, hemoragic, cardiogen şi sunt atunci consecința scăderii debitului mezenteric. Pare să existe o legătură între aceste leziuni şi ulcerațiile acute zise de stres care sunt datorate deseori trombozelor acute localizate ale vaselor submucoase din peretele duodenului sau stomacului;
- formele secundare unor leziuni intestinale preexistente;
- amibiaza colonică poate fi responsabilă de necrozele colonice în care alături de alți germeni asociați, amoeba joacă un rol bine definit. Evoluția clinică este particulară la aceşti bolnavi tarați, caşectici, prezentând un sindrom dizenteric asociat;
- stenozele colonice de obicei neoplazice pot genera necroze în amonte de un obstracol asociind un dublu factor circulator şi infecțios.

Aceste leziuni sunt diferite de perforațiile diastatice care au sediul deseori la distanță de leziunea stenozantă şi par a fi datorate numai distensiei mecanice a peretelui intestinal la care se adaugă tulburări de troficitate.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

MACROSCOPIE

Necroza este strict limitată la peretele intestinal, iar elementul cel mai evidente este reprezentat de contrastul dintre întinderea necrozei mucoasei şi discreția afectării principale.

Aspectul necrozei mucoase variază mult, dar de obicei trei tipuri morfopatologice se pot distinge [5]:

1. Necroza de tip infecțios: necroza capătă o culoare verde sau brună striată de zone la care procesul necrotic este mult mai avansat. Vilozitățile rămân observabile.
2. Necroza de tip hemoragic: necroza are o culoare roşie închis, aspectul macroscopic este cel al unui infarct.
3. Necroza pseudo-membranoasă: pe o mucoasă difuz congestionată se disting numeroase false membrane repartizate neuniform.

MICROSCOPIE

Leziunile mucoasei sunt dominante şi îmbracă deseori trei aspecte (5):

- necroza de coagulare: mucoasa are o dispoziție generală şi un schelet conjunctiv normal, dar nu mai prezintă nicio structură celulară capabilă de a fi recunoscută;
- necroza hemoragică: mucoasa este foarte congestionată, corionul edemațiat, vasele sunt dilatate şi se remarcă prezența sufuziunilor hemoragice. Cavitățile glandulare sunt fie conservate, fie necrozate în porțiunea lor superficială;
- falsele membrane apar sub forma unui exudat leucofibrinogen înglobând porțiunea superficială a glandelor, care este în parte distrusă.

Leziunile submucoase sunt reprezentate de edem, reacție inflamatorie şi mai rar cavități buloase.

Leziunile musculare şi ale adventicei sunt limitate la nivelul zonelor de sfacel.

CLINICĂ

Enterocolita acută necrozantă realizează un tablou clinic greu de sistematizat făcând diagnosticul preoperator dificil sau chiar imposibil, mai ales că fiind o afecțiune puțin frecventă ne gândim mai rar s-o implicăm în etiologia unui abdomen acut. Aşa se face că de obicei diagnosticul nu este afirmat decât prin laparotomie.

Survine de obicei la pacienții vârstnici (în medie 66 de ani), fără trecut digestiv, deseori prezentând tare multiple: afecțiuni cardio-vasculare, tratamente anterioare cu corticoizi, denutriție cronică etc., dar şi la tineri.

Debutul este de regulă brutal, fără prodroame, cu dureri abdominale.

În toate cazurile tabloul clinic se îmbogățeşte progresiv cu degradarea stării generale având ca rezultat starea de şoc septic.

Durerile sunt intense, permanente, profunde, iar topografic se plasează inițial de obicei într-una din fosele iliace, ulterior extinzându-se mai mult

sau mai puțin rapid în tot abdomenul; ele prezintă paroxisme pe un fond de dureri continui dar moderate.

Dacă ne referim la iradierea durerii merită reținută ideea că niciodată durerea nu iradiază posterior şi acest lucru reprezintă un argument valoros în diagnosticul cu infarctul entero-mezenteric [2, 8].

În realitate având o frecvență de circa 90%, durerile sunt prezente în diverse studii ca îmbrăcând toate formele atât ca intensitate cât şi ca mod de debut sau tip. Cu alte cuvinte, variabilitatea este caracterul pregnant al durerii din enterocolita acută necrozantă.

Vărsăturile prezente în 75% din cazuri au caractere variabile (la debut vărsături bilio-alimentare ulterior vărsături de stază iar uneori având aspect de „zaț de cafea").

La formele apărute post-operator staza gastrică este un element constant.

Tulburările de tranzit intestinal constituie semnul care ca frecvență urmează durerii abdominale, dar valoarea sa diagnostică rămâne orientativă deoarece aspectul clinic este variat. La debut frecvent este observată diareea (uneori sanghinolentă), iar în perioada de stare predomină oprirea tranzitului intestinal, fapt care, asociat cu vărsăturile şi meteorismul abdominal, conduce deseori la diagnosticul preoperator eronat de ocluzie intestinală.

Dacă în rare cazuri starea generală rămâne bine conservată (Roy-Rudelle), în cele mai multe cazuri aceasta este profund alterată, realizând un tablou de şoc septic asociind colaps cardio-vascular, cianoza extremităților, oligurie, chiar anurie.

Temperatura este rareori foarte ridicată, poate fi normală mărturisind nota toxică, dar de obicei este între 38–39 grade Celsius.

Ca o remarcă cu titlu general se observă în ansamblu în toate cazurile o discrepanță evidentă între starea generală (de obicei gravă) şi semnele abdominale (care în general apar estompate).

La examenul abdomenului tabloul cel mai des are o alură ocluzivă, cu meteorism abdominal asociat la o durere difuză şi o apărare musculară limitată, francă sau discretă, martor al unei participări peritoneale cvasiconstante. Rareori o contractură musculară veritabilă impune diagnosticul de peritonită [7, 8].

Mai rar găsim:

- matitate pe flancuri, expresie a unui epanşament peritoneal;
- perceperea unei mase abdominale mată la percuție situată într-una din fosele iliace în raport cu segmentul intestinal afectat (Gillet-Seyer);
- liniște abdominală la auscultație.

Tuşeul rectal poate evidenția bombarea dureroasă a Douglas-ului şi uneori prezența sângelui amestecat cu materii fecale, sânge parțial digerat, făcându-ne să suspectăm infarctul enteromezenteric [9].

EXPLORĂRI PARACLINICE

ASPECTE BIOLOGICE

- Hiperleucocitoza face parte din sindromul infecțios, dar valoarea sa diagnostică este mică.
- Enzimele plasmatice de origine celulară (transaminază, amilază, LDH) sunt de regulă crescute. În ansamblu nu se poate contura un profil patognomonic, dar reținem ca semnificative în context clinic creşterea LDH.
- Echilibrul acido-bazic este constant perturbat, existând în toate cazurile o rezervă alcalină scăzută (10–23 mEq), iar în circa 50% din cazuri există o acidoză decompensată. Acidoza metabolică evoluează paralel cu leziunea clinică şi semnalează necroza viscerală.
- În timp ce perturbațiile hidro-electrolitice sunt foarte variabile şi lipsite de specificitate, azotemia din contră, oferă cifre frecvent mărite (din 13 cazuri raportate de Motin, 10 prezentau azotemie peste 1 g).

Reunind profilul biologic al majorității bolnavilor putem menționa: azotemia, acidoza metabolică de regulă decompensată, o creştere a LDH.

ASPECTE RADIOLOGICE

- Radiografia abdominală simplă arată rareori un pneumoperitoneu, perforația intestinală

neavând de obicei timp să se constituie. Cel mai des există o distensie hidro-aerică, niveluri hidro-aerice şi îngroşarea pereţilor intestinali [10].

Mai rar dar mai evocator sunt imaginile consemnate de Carabalona şi semnalate de mai mulţi autori americani:

- Imagini clare ale ramificaţiilor intrahepatice ale venei porte (Bernewolf, Susman, Fred);
- Imagini clare, buloase de pneumomatoză având sediul în pereţii anselor jejunale destinse (Wilson, Patterson).

Irigografia practicată de unii autori este în principiu contraindicată atunci când este vorba de un tablou acut, deseori dramatic.

În cazurile cu evoluţie subacută, imaginile necrozei colice ar fi caracterizate prin aspectul dezordonat al mucoasei, cu dispariţia haustrelor.

ALTE METODE DE DIAGNOSTIC

Puncţia peritoneală poate extrage lichid hemoragic cu aspect de bulion fetid şi conţinând *Clostridium.*

- Rectocolonoscopia practicată de autorii americani (Young şi colaboratorii) ar putea ajuta diagnosticul arătând o mucoasă necrozată dar riscul perforaţiei îi limitează indicaţiile.

FORME CLINICE

FORME CLINICE ETIOPATOGENICE

- Formele primitive, reunesc un număr redus de cazuri în care afecţiunea debutează brusc pe fondul unei sănătăţi aparente la subiecţi tineri ca afectare primară a intestinului.

Mecanismul etiopatogenic rămâne de domeniul ipotezelor (alergică, factori chimici, leziuni histopatologice minore?!); cel puţin la nivelul cunoştinţelor actuale le putem denumi idiopatice [2, 7, 8].

- Formele secundare, cuprind majoritatea cazurilor în care enterocolita acută necrozantă apare pe fondul uneia sau unor boli, iar altă dată in condiţii particulare (postoperator).

Afecţiunile pe fondul cărora a apărut enterocolita acută necrozată (boli cardiovasculare, diabet, ciroză, neoplazii, afecţiuni respiratorii etc.) ne apar ca factori de risc, iar enterita ne apare ca secundară, poate lărgind cadrul nosologic chiar ca o complicaţie a acestor afecţiuni.

În aceste condiţii desigur formele secundare se remarcă printr-o evoluţie extrem de gravă fiind vorba de o afecţiune agresivă apărută pe un teren tarat.

FORME CLINICE SIMPTOMATICE

- Forma pseudoocluzivă, se impune prin prezenţa vărsăturilor, oprirea tranzitului intestinal si aspectul radiologic caracterizat prin multiple imagini hidro-aerice. Alterarea stării generale este mai rapidă comparativ cu ocluzia intestinală.
- Forma pseudoperforativă, se manifestă printr-un debut brusc, dureri foarte intense, uneori stare de şoc şi prezenţa apărării musculare abdominale. Aceste forme încadrează numai cazurile la debut în absenţa perforaţiilor leziunilor necrotice.
- Forma pseudoapendiculară, în care semnele abdominale (durere, apărare musculară) sunt cantonate la nivelul fosei iliace drepte pe fondul unui sindrom infecţios.
- Forma hemoragică, se prezintă clinic ca o hemoragie digestivă la bolnavi fără antecedente susceptibile să explice o hemoragie, în contextul unui sindrom toxicoseptic cu evoluţie rapidă.

FORME CLINICE EVOLUTIVE

- Forma acută (clasică), în care debutul este brusc, durerile abdominale de tip crampă continuă mai ales în hipocondrul stâng, vărsăturile frecvente, de obicei întreruperea tranzitului intestinal prezentă, starea generală alterându-se progresiv.
- Forma subacută (frustă), în care durerea a fost prezentă sub forma unei jene dureroase periombilical, iradiată difuz, câteva scaune diareice, starea generală se agravează lent, abdomenul suplu, sensibil periombilical.

- Forma supraacută (fudroaiantă), caracterizată printr-un debut brutal, cu alterarea rapidă a stării generale, cu stare de şoc toxico-septic, varsături în „zaț de cafea", deces la scurt interval de la debut.

EVOLUȚIA CLINICĂ

Evoluția clinică a enterocolitei acute necrozante este marcată in ansamblu de două complicații majore:

- Perforația intestinală, generatoare a unei peritonite cu alură stenică bănuită odată cu oprirea tranzitului intestinal, la un subiect care până atunci, prezenta diaree cu apariția durerii la tuşeul rectal şi afirmată în fața unui pneumoperitoneu radiologic.
- Colapsul cardio-vascular în cadrul unui sindrom toxico-septic cu insuficiență pluriviscerală: icter, anurie, tulburări cardiace, hemoragii diverse etc.

Evoluția clinică este variabilă atât ca prognostic în sensul că unele forme sunt deasupra tuturor posibilităților terapeutice iar altele se vindecă, cât şi de durată; astfel, unele forme fulminante descrise de Bekerman şi Laas omoară în câteva ore, altele evoluează pe parcursul a câteva zile expunând la riscul peritoneal şi în fine există forme care se pot prelungi săptămâni sau chiar luni (Jacklin-Patterson) cu manifestări obstructive sau un sindrom de malabsorbție.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al enterocolitei acute necrozate este dificil şi reprezintă rezultanta unei anamneze minuțioase în care analiza terenului biologic al bolnavului este condiția esențială pentru interpretarea corectă a simptomatologiei subiective şi obiective în contextul unei anchete epidemiologice.

Argumentele diagnostice în ordinea frecvenței sunt:

Argumente diagnostice	**%**
Durerea abdominală	100
Stare generală alterată	100
Tahicardie	87,5
Teren tarat	83,3
Tulburări de tranzit intestinal	83,3
Meteorism abdominal	66,6
Vărsta peste 50 de ani	79,1
Febră	79,1
Vărsături	75
Leucocitoză peste 15 000/mm^3	70,8
Meteorism abdominal	66,6
Bilirubinemie 1,50–2,80 mg%	66,6
Hemoglobină 9–11 g‰	58,3
Uree sangvină 1–2 g‰	50
Nivele hidroaerice	50

Diagnosticul diferențial se impune cu:

- Ocluzia intestinală: debutul în enterocolita acută necrozată este frecvent prin diaree.

În perioada de stare când enterocolita acută necrozată reuneşte dureri, vărsături şi oprirea tranzitului intestinal diagnosticul este dificil.

- Peritonita: ca şi în cazul ocluziei diagnosticul diferențial poate fi realizat numai la debut când este posibilă o disociere a simptomelor (topografia durerii inițiale, gradul de afectare a stării generale, aspectul abdomenului etc.)
- Infarctul intestinal; este diagnosticul care se clarifică numai intraoperator.

TRATAMENT

TRATAMENTUL MEDICAL

Tratamentul medical are următoarele principii [1, 6, 7]:

1. Tratamentul colapsului implicând toate metodele uzuale de umplere a patului vascular cu sânge, plasmă, macromolecule şi soluții de electroliți.
2. Tratamentul antiinfecțios cu antibiotice de spectru larg (cefalosporine) combinat cu antibiotice active pe germenii anaerobi.
3. Tratamentul intensiv al tarelor organice asociate: tratamentul insuficienței cardiace frecvent asociate diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale etc.
4. Aspirația digestivă–necesară pentru micşorarea distensiei intestinale, factor ischemic şi ca element de monitorizare în terapia intensivă.

5. Alte mijloace:
   - seroterapia antigangrenoasă antiperfingens (rezultate mai puțin semnificative în cazurile sporadice);
   - oxigenoterapia hiperbară pare un tratament care-si aduce o contribuție apreciabilă în jugularea proliferării anaerobe şi limitarea leziunilor ischemice.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Este tratamentul unanim acceptat actual, dar totdeauna precedat, însoțit şi urmat de o reanimare energică:

1. Explorarea are ca scop precizarea diagnosticului şi eliminarea leziunilor vasculare ocluzive.

2. Rezecția constituie o a doua problemă esențială: pentru enteritele localizate există posibilitatea rezecției relativ întinse; pentru afectările strict ileale tot mai mulți autori înclină pentru practicarea unei hemicolectomii drepte din motive vasculare.

Decizia este mai delicată pentru afectările segmentare multiple jejunale şi ileale sau ileocolice.

Pentru că totdeauna există o discrepanță între întinderea leziunilor ischemice la nivelul seroasei şi cele mucoase (mai extinse) pentru o bună apreciere a întinderii rezecției folosirea colonoscopiei intraoperatorii este o achiziție valoroasă.

Modul de terminare a rezecției este în funcție de numeroase condiții:
- când condiția generală este satisfăcătoare şi integritatea extremităților intestinale este certă restabilirea continuității este indicată;
- când condițiile locale comportă dificultăți particulare, iar starea generală este gravă, „aducerea capetelor intestinale la tegument" pare o atitudine rezonabilă. Stomia în amonte de anastomoză (în special la nivelul colonului) reprezintă pentru unii autori un mijloc de protecție a anastomozei;

3. Abstinența operatorie preconizată de unii autori, în cazurile aparent depăşite nu este recomandată deoarece s-au raportat rezultate bune în circa 10–15% din cazuri. Este rezervată totuşi o atitudine conservatoare (sutura) în cazurile când leziunile sunt cu adevărat minime (afirmație endoscopică); sutura se face sub protecția unei duble derivații în amonte şi în aval.

4. Gesturi operatorii anexă sunt în număr de două: infiltrația splanhnică întinsă şi a leziunii celiace şi drenajul multiplu (mai recent înlocuit cu laparostomia în diverse variante). Uneori, aceste gesturi complementare pot constitui unica atitudine intraoperatorie, existând autori care raportează rezultate favorabile prin folosirea sondei mezenterice (blocajul ganglionar al plexurilor retroperitoneale) şi a drenajului/ lavajului intraperitoneal, cu precădere la pacienții cu leziuni limitate ca lungime şi extensie parietală [11].

BIBLIOGRAFIE

1. Carabalona O., Bonnel F., Barthelemy, Les enterites necrosantes, J. Chir. (Paris)t. 106 nr. 1/p. 85-104, 1973.
2. Guelgan H., Carles S., Loze G., Janvier G., Enterocolite aigué nécrosante de l'adulte, J. Chir (Paris) nr. 4, 91-197, 1992.
3. Sobel J., Mixter C. G., Kolhe P., Gupta A., Guarner J., Zaki S., Hoffman N. A., Songer J. G., Fremont-Smith M., Fischer M., Killgore G., Britz P. H., MacDonald C. – Necrotizing enterocolitis associated with Clostridium perfringens type A in previously healthy north american adults, J Am Coll Surg, 2005 Jul; Vol. 201 (1), p. 48-56.
4. Joueux R., Sellami A., Veyrat J., Les nécroses aiguës du côlon sans obstacle vasculaire ni obstacle sous-jacent. J. Chir. 102, 185-200, 1972.
5. Lesbros F., Neidhardt. J. H., Boucheron S., Les entérocolites nécrosantes de l'adulte. Etude anatomo-patologique portant sur 30 cas. Arch. Anat. Pathol. 21, 140-148, 1973.
6. Motin J., Entérites nécrosantes (p. 850-853). Actualités chirurgicale 75-e Congrés de Chirurgie. 1 vol., 1192 p. Masson et Cie, edit. Paris, 1974.
7. Neidhardt. J. H., Motin A., Kraft F., Lesbros F., Salle D., Colites nécrosantes. In: 80-e Congrés Français de Chirurgie. Actualités Chirurgicales, Masson et Cie, edit. 1 vol., 1192 p Paris, 1974.
8. Mogoş Dan, Enterocolita acută necrozantă la adult – Teză de doctorat 1996.
9. Chandrasekharam V. V., Mathur M., Agarwala S., Mitra D. K., Bhatnagar V., A clinicopathological study of acute necrotising jejunoileitis, Pediatr Surg Int, 2002, Sep; Vol. 18 (5-6), p. 472-6.
10. Gbazi G. C., Keli E., Harding E.G., Ndri K., Konan A., Zunon-Kipre E., Abby B. C.,Apport de l'imagerie dans le diagnostic de l'entérocolite ulcéronécrosante à propos de 5 observations. Rev Int Sci Med 2000 ; 2:153-157.
11. Marincaş M., Brătucu E., Straja D., Daha C., Boru C., Enterita acută necrozantă la adult, Chirurgia (Buc.), 2003, Mar-Apr, Vol. (2), p. 143-7.

I. ENTEROCOLITA POSTRADICĂ

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

GENERALITĂȚI

Radioterapia neoadjuvantă sau adjuvantă este indicată în multiple neoplazii, efectele secundare acestei terapii fiind frecvente şi uneori de o gravitate crescută. Deşi tehnologia care furnizează radiațiile utilizate în tratamentul antineoplazic a evoluat în ultima decadă, fiind posibilă iradierea selectivă a unor țesuturi sau câmpuri țintă, toxicitatea se menține. Leziunile intestinale induse de radioterapie au fost evidențiante pentru prima dată, la doi ani după descoperirea razelor X de către Roentgen [1].

Conform standardelor clinice actuale leziunile intestinale datorate radioterapiei apar la o iradiere cu doze peste 50 Gy, efectele secundare dezvoltându-se mai rar la doze mai mici de 40 Gy. Se consideră că doza maximă tolerată este 45–65 Gy pentru intestinul subțire, 45–60 Gy pentru colon, 55–80 Gy pentru rect. Celulele tumorale prezintă sensibilitate crescută la radioterapie în stadiul G2 şi M al diviziunii mitotice, fiind necesară spațierea sesiunilor de radioterapie pentru refacerea tisulară [2]. Celulele care au capacitate şi viteză crescută de diviziune au radiosensibilitate crescută.

Leziunile induse de radioterapie sunt:

- **acute** şi se datorează dozei de radiații administrate pe fracțiune, tipului de câmp iradiat şi frecvenței tratamentului
- **cronice** cauzate de scăderea activității mitotice a celulelor endoteliului vascular şi a celulelor țesutului conjunctiv şi se datorează dozei totale de radiații aplicate. Combinația dintre leziunile postradice acute şi cronice produce diverse grade de inflamație, lezarea integrității peretelui intestinal, fibroză intestinală, modificarea funcțiilor motorii ale intestinului şi a celor secretorii ale mucoasei [3,4].

Deşi cauza enterocolitei postradice este certă, există factori predispozanți pentru dezvoltarea acestei patologii: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, ateroscleroza generalizată, administrarea de oxigen hiparbaric odată cu radioterapia care potențează efectul acesteia distrugând însă şi celulele sănătoase, administrarea unor chimioterapice (5-FU, bleomicina, metotrexat, adriamicina), boala inflamatorie intestinală [5–13].

DIAGNOSTIC CLINIC

Simptomatologia poate apare precoce, la câteva ore după prima şedință de radioterapie, după câteva zile, săptămâni sau ani de la ultima şedință de radioterapie [5–7].

Simptomele apărute precoce sunt reprezentate de inapetență, grețuri, vărsături, dureri abdominale, tenesme, scaune mucoase, rectoragii. Tardiv mai ales în cazul pacienților cu enterocolită radică cronică se observă dureri abdominale colicative, diaree cronică însoțită sau nu de steatoree datorată existenței unei eventuale malabsorbții intestinale, constipație, rectoragii, tenesme, abdomen acut chirurgical în situațiile instalării perforației intestinale. Pacienții suferind de enterocolită postradică cronică pot prezenta scădere în greutate importantă, tegumente şi mucoase palide, uneori o masă pseudotumorală abdominală palpabilă datorată apariției fenomenului inflamator reactiv la nivelul peritoneului visceral, tenesme şi rectoragii [8].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Examenul paraclinic de laborator evidențiază un sindrom anemic, hiperazotemie şi modificări electrolitice datorate deshidratării şi fenomenelor de malabsorbție. Examenul materiilor fecale va evidenția absența unor agenți patogeni, diareea fiind cauzată de malabsorbția intestinală în cazurile în care intestinul subțire este afectat.

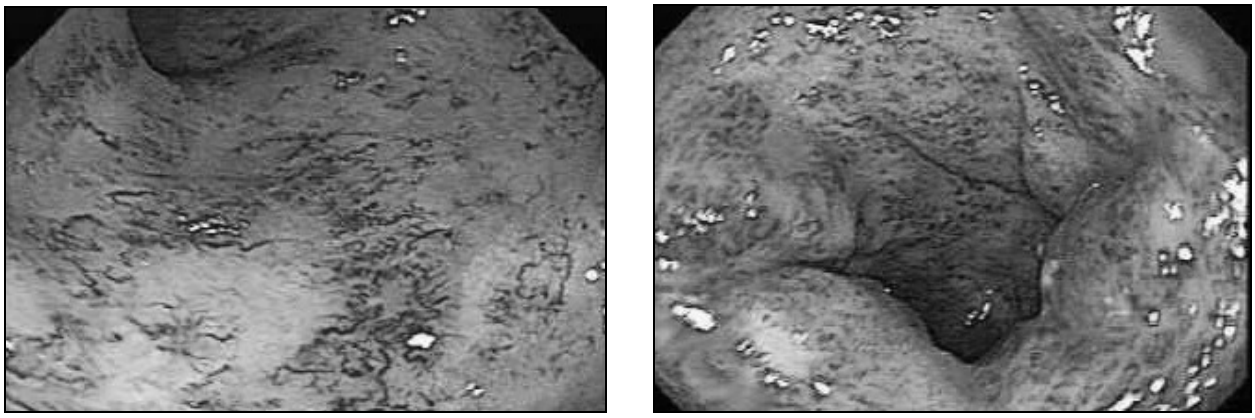


Figura 47.33. Imagine colonoscopică de enterocolită postradică.

Studiile imagistice sunt inițiate printr-o radiografie abdominală standard care are un aspect nespecific. Dacă pacientul prezintă un sindrom subocluziv se pot evidenția nivele de lichid în lumenul intestinal şi anse dilatate. Examenul radiologic cu bariu evidențiază absența haustrelor la nivel colonic, prezența ulcerațiilor mucoase. CT-ul abdomino-pelvin diagnostichează cu acuratețe prezența ocluziei intestinale, a unor posibile fistule intestinale şi localizarea acestora [9–11].

Examenul colonoscopic va releva elemente diferite în funcție de tipul enterocolitei–acută sau cronică. Astfel, în cazul unor leziuni acute se observă o mucoasă edematoasă, friabilă, uneori leziuni ulcerative, necroză.

Indicația de colonoscopie trebuie stabilită cu precauție deoarece datorită fragilității peretelui intestinal perforațiile se pot produce cu uşurință. Leziunile colo-rectale cronice evidențiate colonoscopic sunt reprezentate de fibroză, lumenul intestinal prezentând regiuni stenozante cu mucoasă granulară, palidă, friabilă, cu o rețea vasculară telangiectatică submucoasă [12, 13].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial: ocluzia colonică, maladia hemoroidală, boala inflamatorie intestinală, perforația intestinală de altă cauză, colita ischemică, sindromul de malabsorbție datorat unei patologii diferite, proctita, neoplazii gastro-intestinale, diverticulita.

Dintre complicațiile cele mai frecvente ale colitei radice, cel mai des sunt diagnosticate: ocluzia intestinului gros, fistulele rectovaginale, colo-vaginale, recto-vezicale, entero-colice, perforația peretelui intestinal [12, 13].

TRATAMENT

Mai important decât tratamentul colitei postradice este prevenția acesteia. Astfel scăderea dozei de radiații cu 10% cu creşterea duratei de administrare, poziționarea pacientului în Tredelenburg va îndepărta ansele intestinale din calea fascicolului iradiant par avea un efect relativ în scăderea incidenței efectelor severe ale radioterapiei asupra colonului.

În cazul leziunilor acute se administrează tratament simptomatic, antidiareice, antiemetice, clisme cu medicație antiinflamatorie steroidiană mai ales în cazul leziunilor rectale.

Tratamentul chirurgical este necesar când apariția complicațiilor o impune: perforația peretelui intestinal, ocluzia prin stenoză, fistule digestive. Radioterapia practicată pe câmpuri abdomino-pelvine extinse va face extrem de delicată şi dificilă o intervenție chirurgicală pentru tratamentul complicațiilor colitei postradice [15, 16].

BIBLIOGRAFIE

1. Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, *et al*: Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Mar 1; 46(4): 995-8.

2. Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO, *et al*: The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients. Q J Med 1983; 52(205): 40-53.
3. Franzen L, Nyman J, Hagberg H, *et al*: A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. Ann Oncol 1996 Aug; 7(6): 587-92.
4. Gavazzi C, Bhoori S, Lovullo S: Role of home parenteral nutrition in chronic radiation enteritis. Am J Gastroenterol 2006 Feb; 101(2): 374-9.
5. Abbasakoor F, Vaizey CJ, Boulos PB: Improving the morbidity of anorectal injury from pelvic radiotherapy. Colorectal Dis 2006; 8(1): 2-10.
6. Henriksson R, Bergstrom P, Franzen L, *et al:* Aspects on reducing gastrointestinal adverse effects associated with radiotherapy. Acta Oncol 1999; 38(2): 159-64.
7. Andreyev J: Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance?. Gut 2005; 54(8): 1051-4.
8. Horwhat JD, Dubois A: Radiation enteritis. Curr Treat Options Gastroenterol 1999; 2: 371-381.
9. Saclarides TJ: Radiation injuries of the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997; 77(1): 261-8.
10. Jao SW, Beart RW Jr, Gunderson LL: Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. Am J Surg 1986; 151(2): 272-7.
11. Kneebone A, Mameghan H, Bolin T: Effect of oral sucralfate on late rectal injury associated with radiotherapy for prostate cancer: A double-blind, randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 15; 60(4): 1088-97
12. Lucarotti ME, Mountford RA, Bartolo DC: Surgical management of intestinal radiation injury. Dis Colon Rectum 1991 Oct; 34(10): 865-9.
13. Nakada T, Kubota Y, Sasagawa I, *et al*: Therapeutic experience of hyperbaric oxygenation in radiation colitis. Report of a case. Dis Colon Rectum 1993; 36(10): 962-5.
14. Smit WG, Helle PA, van Putten WL, *et al*: Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18(1): 23-9.
15. Cross MJ, Frazee RC: Surgical treatment of radiation enteritis. Am Surg 1992; 58(2): 132-5
16. Feldman MI, Kavanah MT, Devereux DF, Choe S: New surgical method to prevent pelvic radiation enteropathy. Am J Clin Oncol 1988; 11(1): 25-33.

J. COLITA ISCHEMICĂ

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

GENERALITĂȚI

Ischemia intestinală este o afecțiune a vârstei a 3-a datorată în special ateromatozei vaselor mezenterice. Marston defineşte pentru prima dată termenul de colită ischemică în 1966 după descrierea anterioară a lui Boley şi colab. în 1963 a unui caz de ocluzie vasculară reversibilă cu afectarea colonului [1, 4].

ETIOLOGIE

Factorii etiologici sunt multipli, cei mai frecvent întâlniți fiind reprezentați de:

- boala embolică
- hipoperfuzia tisulară datorată insuficienței cardiace sau şocului de orice etiologie
- ateroscleroza
- tromboza arterială şi venoasă
- vasculită – a vaselor mari, Takayasu, arterita cu celule gigante
  – a vaselor cu calibru mediu, poliarterita nodoasă şi boala Kawasaki
  – a vaselor cu calibru mic, granulomatoza Wegener, boala Churg-Strauss, lupusul eritematos sistemic, boala Behçet etc.
- trombangeita obliterantă
- drepanocitoza
- hiperplazia fibromusculară
- disecția de aortă
- traumatisme abdominale [12]
- coagulare intravasculară diseminată
- iradiere
- intervenții chirurgicale cardiace, transplant hepatic
- ligaturarea şi secționarea arterei mezenterice inferioare, bine tolerată de majoritatea pacienților datorită circulației colaterale
- ocluzia intestinală
- neoplasme colo-rectale
- administrarea de droguri vasoconstrictoare, chimioterapice, contraceptive orale, cocaină [2].

Infarctul entero-mezenteric prin mecanism embolic sau trombotic are o mortalitate crescută comparativ cu ischemia non-ocluzivă a cărei mortalitate este redusă. Infarctul venos este diagnosticat mai frecvent la pacienții tineri în special după o intervenție chirurgicală abdominală.

DIAGNOSTIC CLINIC

Clinica acestor pacienți este dominată inițial de dureri abdominale de tip colicativ, ca ulterior acestea să devină continue. Simptomatologia dureroasă se poate asocia cu vărsături, diaree şi rectoragii. Cînd evenimentul tromboembolic se instalează brusc pacientul prezintă dureri abdominale intense, sensibilitate abdominală dureroasă la palpare, diaree. În cazurile cu ischemie intestinală severă se poate produce necroză intestinală şi perforație, pacientul evoluând către abdomen acut chirurgical [5]. În cazurile în care ischemia este limitată, localizată doar la nivelul mucoasei intestinale pacientul poate dezvolta stenoză intestinală cauză a unei ocluzii intestinale secundare. Ischemia rectală cronică cauzează dureri perineale şi incontinență.

Infarctul transmural este frecvent localizat la nivelul intestinului subțire atunci când artera mezenterică superioară este afectată, colonul fiind implicat în situația coexistenței unui infarct venos mezenteric. Infarctul colonic se dezvoltă cel mai frecvent în două teritorii, cel al flexurii splenice, segment intestinal vascularizat de artera mezenterică superioară şi artera mezenterică inferioară şi cel al colonului sigmoid vascularizat prin ramuri provenind din artera mezenterică inferioară şi artera hipogastrică.

Figura 47.34. Ischemie intestinală localizată la nivelul intestinului subțire şi a colonului.

Indiferent de tipul infarctului peretele intestinal are aspect hemoragic, inițial intens congestiv cu echimoze localizate în submucoasă şi subseroasă ca ulterior să aibă aspect edematos şi hemoragic. Lumenul intestinal va conține mucus sau sânge. În cazul infarctului arterial se observă o limită clară de demarcație între zona devascularizată şi cea normală fapt prezent şi în cazul infarctului venos fără însă prezența unei linii clare de demarcație.

Evoluția poate fi complicată de apariția perforației intestinale, peritonitei şi a sepsisului abdominal.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

Radiografia abdominală fără substanță de contrast este examenul imagistic care inițiază studiile imagistice în orice caz de abdomen acut chirurgical. Executată imediat după debutul durerii abdominale radiografia abdominală poate avea un aspect normal, clisma baritată efectuată în faza acută a ischemiei evidențiază spasm al peretelui intestinal, asociat cu îngustarea şi aplatizarea pliurilor mucoasei intestinale.

Ecografia abdominală evidențiază mişcări peristaltice intestinale intense ca ulterior acestea să se reducă semnificativ. Evidențierea hematoamelor în peretele intestinal şi a unor zone cu ecogenitate crescută datorită acumulării de gaz, precum şi prezența gazului în vena portă sunt semne de prognostic sever. De asemenea, este indicat să se efectueze studii ecografice de tip Doppler pentru a se evidenția permeabilitatea axului vascular celiac, a arterelor mezenterice superioare şi inferioare [6].

Examenul CT este explorarea de elecție în diagnosticul colitei ischemice mai ales datorită faptului că exclude alte cauze de abdomen acut chirurgical. Examenul CT cu substanță de contrast oferă informații asupra hemodinamicii fluxului sangvin intestinal sensibilitatea examinării depinzând de gradul ischemiei şi de lungimea segmentului intestinal afectat [3]. Examenul IRM [7], mai ales angiografia RM are o sensibilitate similară cu cea a CT-ului.

TRATAMENT

În cazurile de colită ischemică tranzitorie este necesară menținerea normală a tensiunii arteriale prin administrarea unei medicații vasodilatatoare şi evitarea deshidratării [11]. Administrarea antibioticelor este necesară în unele cazuri pentru a preveni sepsisul intraabdominal datorat translocației bacteriene de la nivel colonic. Colita ischemică cronică are ca rezultat dezvoltarea stenozelor intestinale care vor fi tratate chirurgical prin colectomii segmentare [10]. Forma severă a colitei ischemice produce gangrenă intestinală care va fi tratată prin resuscitare volemică agresivă, antibioterapie şi chirurgical fiind necesară îndepărtarea segmentului colonic afectat [9].

BIBLIOGRAFIE

1. Boley SJ, Schwartz S, Lash J, *et al:* Reversible vascular occlusion of the colon. Surg Gynecol Obstet 1963; 116: 53-60.
2. Alapati SV, Mihas AA: When to suspect ischemic colitis. Why is this condition so often missed or misdiagnosed? Postgrad Med 1999; 105(4): 177-80, 183-4, 187.
3. Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB: Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. Radiology 1999; 211(2): 381-8.
4. Marston A, Pheils MT, Thomas ML: Ischaemic colitis. Gut 1966; 7(1): 1-15.
5. Danse EM, Van Beers BE, Jamart J: Prognosis of ischemic colitis: comparison of color doppler sonography with early clinical and laboratory findings. AJR Am J Roentgenol 2000; 175(4): 1151-4.
6. Flobert C, Cellier C, Berger A: Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. Am J Gastroenterol 2000; 95(1): 195-8.
7. Ha HK, Lee EH, Lim CH: Application of MRI for small intestinal diseases. J Magn Reson Imaging 1998 Mar-Apr; 8(2): 375-83.

8. Boley SJ, Brandt LJ, Veith FJ: Ischemic disorders of the intestines. Curr Probl Surg 1978; 15(4): 1-85.
9. Hwang RF, Schwartz RW: Ischemic colitis: a brief review. Curr Surg 2001 Mar; 58(2): 192-194
10. Schuler JG, Hudlin MM: Cecal necrosis: infrequent variant of ischemic colitis. Report of five cases. Dis Colon Rectum 2000; 43(5): 708-12.
11. Wiesner W, Willi UV: Nonocclusive ischemic colitis in a 12-year-old girl: value of unenhanced spiral computed tomography. Int J Colorectal Dis 2001 Feb; 16(1): 55-7.
12. Zeitz M: Shock-associated nonocclusive ischemic colitis: a very rare event in young patients after trauma. Int J Colorectal Dis 2001; 16(1): 58-9.

K. POLIPOZA COLONICĂ

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

POLIPOZA COLONICĂ SPORADICĂ

GENERALITĂȚI

Polipoza colo-rectală este definită ca fiind o masă tumorală situată la nivelul mucoasei intestinale care proemină în lumenul intestinal.

Multiple sindroame polipozice pot afecta tractul gastro-intestinal şi sunt clasificate ca fiind familial moştenite (autosomal dominante) sau sporadice.

Polipii colo-rectali sunt clasificați din punct de vedere histologic ca având sau nu potențial de a degenera malign. Majoritatea cancerelor colo-rectale iau naştere din polipi cu potențial neoplazic de tip adenomatos.

ETIOPATOGENIE

Leziunile de tip adenomatos sunt derivate monoclonale a unor celule stem epiteliale mutante. Adenoamele tubulare simple, de mici dimensiuni (<1 cm) sunt foarte frecvent întâlnite şi au risc scăzut de malignizare. Un număr mic dintre aceşti polipi prezintă modificări genetice adiționale care reprezintă originea apariției caracterelor histologice macro şi microscopice de tip neoplazic. Adenoamele complexe au un diametru mai mare de 1 cm şi conțin o cantitate crescută de țesut adenovilos sau displazie de tip înalt.

Ocazional polipii pot fi cauza unor rectoragii sau uneori a unei ocluzii intestinale parțiale. Majoritatea polipilor sunt leziuni asimptomatice fiind diagnosticați datorită *screening*-ului efectuat pentru cancer colo-rectal sau datorită unor studii imagistice efectuate în cadrul examenelor diagnostice pentru altă patologie. Polipii colo-rectali sunt diagnosticați frecvent în țările vestice, în 30% dintre autopsiile efectuate la persoanele având peste 60 de ani [1, 2]. Importanța majoră a diagnosticării precoce a polipozei colo-rectale se datorează corelării cu dezvoltarea cancerului colo-rectal [3]. Este acceptat faptul că 95% dintre cancerele colo-rectale iau naştere din polipi adenomatoşi benigni. Deşi secvența adenom–carcinom nu poate fi demonstrată în mod direct există date care indică faptul că neoplazia colo-rectală pleacă de la o mucoasă normală la un polip adenomatos benign la carcinom.

Polipii ce nu prezintă potențial de malignizare sunt polipii hiperplazici, hamartoamele, agregatele limfoide şi polipii inflamatori. Polipii adenomatoşi prezintă potențial malign şi în funcție de existența şi volumul țesutului vilos Organizația Mondială a Sănătății [4] clasificându-i în:

- tubulari
- tubulo-viloşi
- viloşi.

Adenoamele tubulare sunt alcătuite din segmente tubulare de țesut displazic de aspect singular sau ramificat. Adenoamele viloase conțin în interiorul lor proiectii digitiforme de epiteliu displazic. Aproximativ 70% dintre polipi îndepărtați colonoscopic sunt de tip adenomatos [5]. Dintre aceşti polipi 70–85% sunt de tip tubular conținând maximum 25 % țesut vilos, 10–25% sunt adenoame tubulo-viloase conținând țesut vilos în proporție de 25–75% şi 5% sunt adenoame viloase care au în componență țesut vilos în cantitate de 75–100%.

Un anumit grad de displazie există în toate adenoamele, aceasta fiind de tip înalt sau scăzut reducându-se astfel riscul unui diagnostic supra- sau subevaluat [6].

Displazia de grad înalt include modificările histologice denumite anterior – carcinom *in situ*, carcinom intramucos sau carcinom focal. Aproximativ 5–7% dintre pacienții cu cu adenoame colo-rectale prezintă displazie de grad înalt, 3–5 % prezentând carcinom de tip invaziv în momentul diagnosticării. Prezența displaziei şi a leziunilor cu potențial neoplazic sunt în raport

direct proporţional cu mărimea adenomului, prezenţa componentei viloase şi vârsta pacientului [5,6]. Probabilitatea apariţiei unui carcinom invaziv creşte odată cu mărimea polipului. Adenoamele cu tendinţă de degenerare neoplazică descrise de *National Polyp Study* ca fiind cele care prezintă un diametru de minimum 1 cm sau conţinând o cantitate apreciabilă de ţesut vilos sau displazie de tip înalt se datorează unei acumulări neliniare de tip multistep a unui număr de mutaţii genetice şi deleţii cromozomiale care apar de-a lungul anilor [8]. Factorii carcinogenetici care provin din mediul înconjurător interacţionează cu modificările genetice dobândite sau congenitale care ar putea astfel să producă un fenotip malign. Acest model de geneză moleculară explică faptul că majoritatea adenoamelor tubulare nu evoluează sau chiar regresează în timp, un număr redus vor creşte dezvoltând modificări viloase, displazie de tip înalt şi carcinom de tip invaziv [9, 10]. Majoritatea adenoamelor tubulare cu diametru mai mic de 1 cm conţin doar modificări genetice precoce, câteva dintre acestea vor dezvolta modificările adiţionale necesare pentru a stimula diviziunea celulară accelerată.

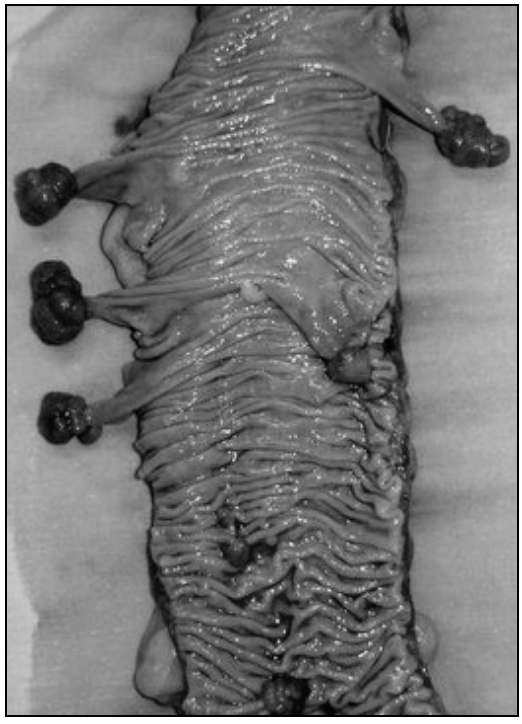


Figura 47.35. Polipi tubulo-viloşi – specimen colonic de exereză chirurgical (Clinica III Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).

DIAGNOSTIC CLINICO-PARACLINIC

Polipii colo-rectali pot fi diagnosticaţi prin endoscopie digestivă inferioară şi irigoscopie. Atunci când se stabileşte indicaţia de examinare a întregului colon este necesară practicarea unei colonoscopii. Aceasta reprezintă metoda optimă de detecţie a polipilor de orice dimensiune permiţând biopsierea sau polipectomia. Majoritatea polipilor detectaţi în timpul colonoscopiei pot fi rezecaţi în totalitate, în limite oncologice, utilizând tehnici de electrocauterizare. Date internaţionale arată că rezecarea precoce a adenoamelor colo-rectale poate preveni dezvoltarea cancerului colo-rectal. Datorită faptului că majoritatea polipilor sunt asimptomatici diagnosticul este întâmplător, ca urmare a unei examinări *screening*. În ciuda avantajelor pe care le prezintă, pentru diagnosticul şi tratamentul polipilor colo-rectali, colonoscopia are unele limite. Ariile adiacente flexurilor colonice şi valvei ileo-cecale sunt explorate cu dificultate prin colonoscopie. La 5–10% dintre pacienţi, mai ales cei cu diverticuloză colonică sau care au suferit în antecedente o intervenţie chirurgicală la nivel pelvin, este dificil să se realizeze colonoscopie până la nivelul valvei ileo-cecale [11].

Clisma baritată este o metodă de investigaţie cu acurateţe crescută în ceea ce priveşte detecţia polipilor colo-rectali. Tehnica cu dublu contrast asigură îmbunătăţirea acurateţei diagnosticului. Chiar dacă metoda este superioară celei fără dublu contrast nu este aplicată ca fiind de elecţie în toate serviciile imagistice de diagnosticare a polipozei colo-rectale. O altă limitare a clismei baritate este reprezentată de faptul că nu permite biopsierea sau polipectomia având o specificitate scăzută de diagnostic pentru polipii de mici dimensiuni.

Examenul de elecţie utilizat pentru *screening*-ul persoanelor cu risc normal de a dezvolta cancer colo-rectal este sigmoidoscopia flexibilă. Sensibilitatea şi specificitatea acestei investigaţii sunt crescute iar rezultatele fals pozitive sunt neglijabile. Deşi teoretic sigmoidoscopia flexibilă poate diagnostica 70% dintre neoplasmele colo-rectale situate distal de unghiul splenic al colonului, în realitate, datorită unor examinării incomplete 50–60% dintre neoplasmele colo-

rectale şi polipii colo-rectali nu sunt detectaţi [12]. Combinaţia dintre clisma baritată cu dublu contrast şi sigmoidoscopia flexibilă este acceptată ca o variantă acceptabilă colonoscopiei pentru pacienţii care necesită examinarea întregului cadru colic atunci când colonoscopia a fost incompletă sau neacceptată de către pacient.

Când clisma baritată este utilizată pentru diagnostic sau *follow-up*, proctosigmoidoscopia flexibilă ar trebui efectuată pentru ca examinarea rectală să fie realizată corespunzător. Sigmoidoscopia flexibilă asigură o examinare cu o sensibilitatea crescută a colonului, regiune cel mai adesea dificil de explorat imagistic.

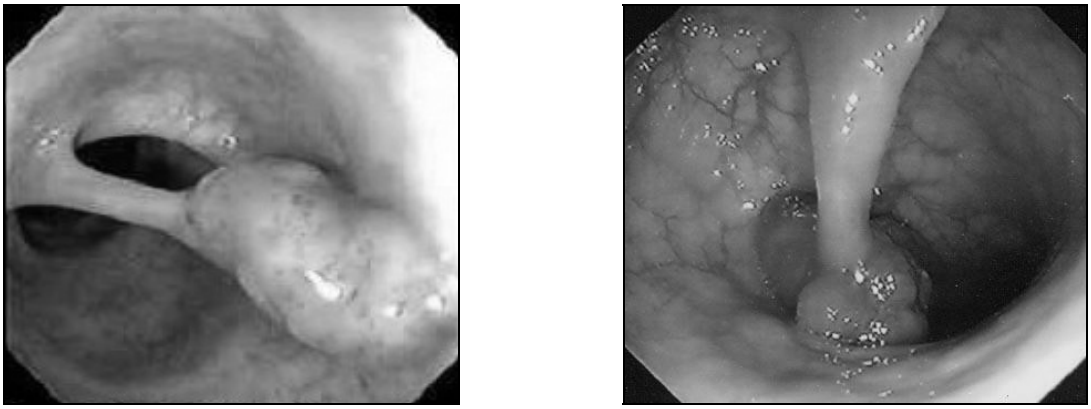


Figura 47.36. Colonoscopie – polipoză colonică.

Clisma baritată cu dublu contrast pare a avea o acurateţe crescută pentru examinarea colonului proximal în comparaţie cu cel distal. Deşi sigmoidoscopia flexibilă permite biopsierea leziunilor diagnosticate nu ar trebui utilizată pentru extirparea prin electricauterizare decât în cazul în care întregul colon este pregătit pentru a se evita explozia electrocauter indusă [13]. Detectarea polipilor neoplazici prin sigmoidoscopie flexibilă este o indicaţie pentru colonoscopie investigaţie în care polipul poate fi rezecat şi colonul investigat pentru detectarea unei eventuale neoplazii sincrone. Perforaţia intestinală ca rezultat al colonoscopiei diagnostice poate apare în 0,2% dintre cazurile examinate. Complicaţii majore cum ar fi perforaţia sau hemoragia au frecvenţă scăzută de apariţie în cazul clismei baritate (0,02%) şi a rectosigmoidoscopiei flexibile (0,01–0,04%) [14, 15].

TRATAMENT

MANAGEMENTUL INIŢIAL AL POLIPILOR

Majoritatea pacienţilor diagnosticaţi cu polipoză colo-rectală după clisma baritată sau rectosigmoidoscopia flexibilă în special în cazul în care polipii sunt multipli şi de dimensiuni crescute ar trebui să fie supuşi unei colonoscopii pentru a exciza polipul şi a se diagnostica prezenţa unei eventuale neoplazii. Decizia de a se practica colonoscopie în cazul pacienţilor diagnosticaţi cu polipi colo-rectali cu dimensiuni mai mici de 1 cm în diametru trebuie individualizată în funcţie de vârsta pacientului, comorbidităţi, istoric personal şi heredo-colateral de neoplasm colo-rectal. Colonoscopia completă, până la nivelul valvei ileo-cecale ar trebui executată în cazurile în care anterior pacientul a fost supus unei polipectomii. Examinări adiţionale sunt necesare după excizia unui adenom sesil sau dacă anterior au fost diagnosticaţi multiplii polipi adenomatoşi. Incidenţa adenoamelor colo-rectale sincrone în cazul pacienţilor care prezintă un polip diagnosticat la colonoscopii anterioare este de 30–50% [16, 17]. Excizia chirurgicală a unui polip colonic este indicată în cazul în care nu există posibilitatea îndepărtării colonoscopice în limite oncologice a polipilor [18, 19]. Majoritatea polipilor pediculaţi sunt rezecaţi endoscopic şi expediaţi în întregime serviciului de anatomie-patologică în vederea examinării complete a specimenului.

MANAGEMENTUL POLIPILOR DE MICI DIMENSIUNI

Polipii de mici dimensiuni, cu diametrul mai mic de 1 cm, detectaţi în timpul examenului colonoscopic sunt rezecaţi prin diverse metode utilizând sau nu electrocauterizarea. Biopsia efectuată cu electrocauterul monopolar are limitele şi riscurile sale şi de aceea oportunitatea practicării sale este necesar să fie evaluată pentru fiecare pacient. Este necesară practicarea de multiple biopsii dacă prin colonoscopie se detectează un număr crescut de polipi. Când se detectează un polip de mici dimensiuni la o sigmoidoscopie flexibilă ar trebui biopsiat pentru a se determina dacă este sau nu un adenom, stabilindu-se în acelaşi timp indicaţia de colonoscopie. *American College of Gastroenterology* recomandă că diagnosticarea unui singur polip hiperplazic în timpul unei sigmoidoscopii flexibile, nu reprezintă o indicaţie pentru efectuarea unei colonoscopii [20].

Polipii sesili de mici dimensiuni sunt rezecaţi utilizând mai multe metode care includ sau nu utilizarea electrocauterului cu electrod mono sau bipolar [21]. Pentru a se evita complicaţiile reprezentate de perforaţie şi hemoragie, polipectomia cu electrod monopolar trebuie practicată cu deosebită atenţie, mai ales la nivelul peretelui subţire al colonului ascendent [22]. Polipii cu diametru mai mic de 8 mm detectaţi în timpul examenului sigmoidoscopic, necesită biopsierea, pentru a se determina originea adenomatoasă. Polipii hiperplazici sunt întâlniţi mai frecvent la nivelul 1/3 distale a colonului descendent şi nu prezintă potenţial malign [23,24]. Dacă polipul hiperplazic detectat este singular şi alte leziuni nu sunt evidenţiate în timpul sigmoidoscopiei nu se indică *follow-up* pentru leziune. Majoritatea polipilor cu dimensiuni >7 mm sunt adenoame. Studii efectuate la Clinica Mayo de către Spencer şi colab. şi de către Atkin şi colab. au relevat că pacienţii care prezintă 1–2 polipi mici, majoritatea fiind adenoame tubulare simple, nu prezintă risc secundar pentru dezvoltarea cancerului colo-rectal comparativ cu populaţia generală [25, 26]. Prevalenţa adenoamelor sincrone sau a polipilor cu displazie de grad înalt, la nivelul colonului drept, la pacienţii care au fost diagnosticaţi prin rectosigmoidoscopie flexibilă cu polipi de mici dimensiuni, este mai mică de 1% [27–29]. Studii publicate de Wallace şi colab. au relevat că 90% dintre pacienţii care prezintă un singur adenom tubular cu diametru de 1–5 mm la nivelul colonului distal au în 0% dintre cazuri riscul de a prezenta un adenom displazic la nivelul colonului proximal comparativ cu 5,4% în cazul celor care prezintă distal adenoame multiple şi de 7,9% în cazul celor care prezintă polipi displazici la nivelul colonului distal.

POLIPII ADENOMATOŞI NEPEDICULAŢI

Studii internaţionale sugerează că adenoamele colo-rectale nepediculate ar avea potenţial malign [30]. Acest tip de leziuni este frecvent şi pot fi omişi diagnosticului colonoscopic degenerând în neoplasm colo-rectal. Majoritatea studiilor sugerează ca acest tip de leziuni este regăsit la pacienţii ce provin din ţările estice şi din Japonia. Acest tip de adenoame pare a fi rar în ţările vestice. Studiile multicentrice au relevat incidenţa scăzută a acestor polipi, cei diagnosticaţi având un grad de displazie înaltă.

MANAGEMENTUL POLIPILOR SESILI DE DIMENSIUNI MARI

Pacienţii supuşi cu succes unei polipectomii colonoscopice a unui polip cu dimensiuni mai mari de 2 cm în mod obişnuit ar trebui să urmeze un program de *follow-up* colonoscopic după 3–6 luni de la intervenţie.

Dacă examenul colonoscopic ulterior detectează prezenţa unei leziuni polipoide la nivelul rezecţiei anterioare, este necesară o nouă rezecţie, urmată de o nouă perioadă de *follow-up*. Dacă nu este posibilă rezecţia completă a polipului prin tehnici minim invazive, acesta fiind încă prezent după 2–3 examinări ulterioare, este necesară stabilirea indicaţiei chirurgicale. Polipii sesili cu diametru mai mare de 2 cm conţin, de obicei, ţesut vilos cu potenţial crescut de a degenera malign şi de a recidiva local după rezecţie [31]. Din motive tehnice, multe dintre leziunile polipoide colo-rectale nu pot fi rezecate complet în limite de securitate oncologică, motiv pentru care pacienţii sunt trataţi chirurgical ca gest terapeutic iniţial.

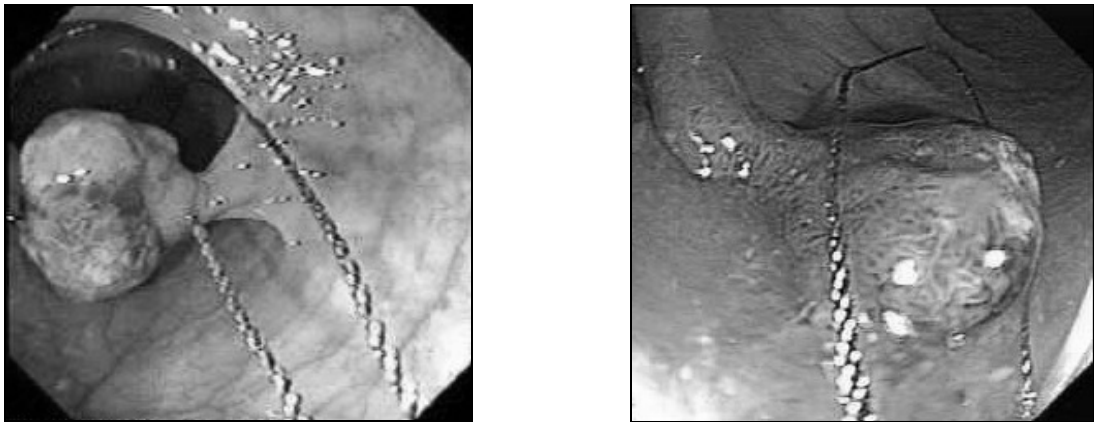


Figura 47.37. Polipectomie colonoscopică.

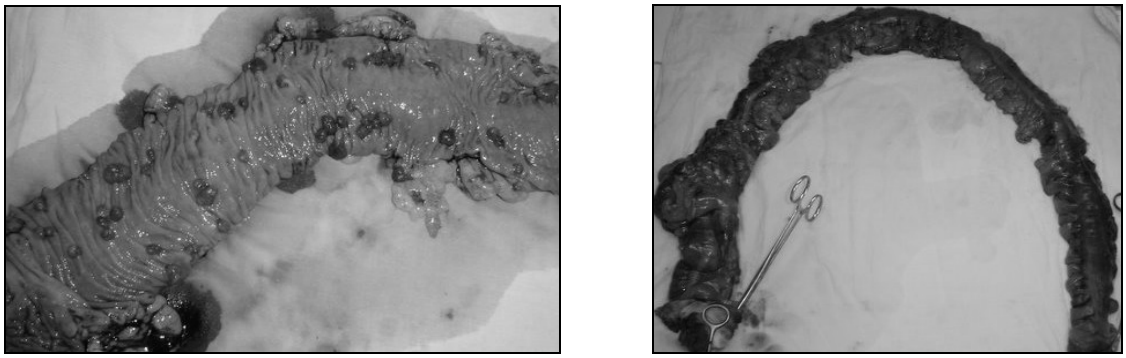


Figura 47.38. Piesă de colectomie totală pentru polipoză colonică sporadică (Clinica III Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).

MANAGEMENTUL POLIPILOR MALIGNI

Societatea Americană de Gastroenterologie [20] recomandă polipectomia endoscopică, ca unic tratament al unui polip malign în următoarele cazuri:

1. Polipul a fost excizat în totalitate şi trimis integru pentru examinarea anatomo-patologică;
2. Examenul anatomo-patologic poate determina cu acurateţe profunzimea invaziei, gradul de diferenţiere, cel de excizie al carcinomului;
3. Carcinomul nu este de tip slab diferenţiat;
4. Nu există invazie vasculară sau limfatică;
5. Marginile de excizie sunt situate în ţesut sănătos. Invazia pediculului polipului nu reprezintă un prognostic nefavorabil, atât timp cât nu se extinde dincolo de marginile de rezecţie.

Pacienţii cu polipi maligni ce prezintă criterii prognostice favorabile, trebuie incluşi într-un program de urmărire, prin practicarea unei colonoscopii după 3 luni. După un examen endoscopic negativ pentru prezenţa ţesutului tumoral, pacientul va urma un program de *follow-up* al unei persoane ce prezintă risc obişnuit de a dezvolta cancer colo-rectal.

POLIPOZA COLONICĂ FAMILIALĂ

Sindroamele polipozice familiale pot fi divizate în două grupuri, în funcţie de tipul histolologic al polipului: adenom sau hamartom. Sindroamele polipozei adenomatoase familiale includ polipoza adenomatoasă familială (PAF), sindromul Gardner şi sindromul Turcot. Polipoza familială de tip hamartomatos include sindromul Peutz-Jeghers, sindromul polipozei juvenile, boala Cowden şi sindromul Ruval-Caba-Myhre-Smith. Sindroamele polipozice neereditare includ sindromul Cronkhite-Canada şi polipoza intestinală sporadică. Din punct de vedere al prognosticului aceste sindroame trebuie recunoscute deoarece

polipoza adenomatosă reprezintă o stare premalignă. Investigarea clinică şi paraclinică a acestor sindroame trebuie considerată când un individ de vârstă tânără este diagnosticat cu polipoză colonică sau când se diagnostichează un carcinom colonic sau manifestări extradigestive ale unui sindrom polipozic intestinal.

POLIPOZA ADENOMATOASĂ FAMILIALĂ – SINDROMUL GARDNER

CARACTERISTICI CLINICE

Polipoza adenomatoasă familială **(**PAF) este un sindrom autosomal dominant cauzat de mutaţia liniei germinative a genei *APC*. Deşi neobişnuită recunoaşterea sindromului este importantă datorită riscului de 100% al indivizilor de a dezvolta cancer colo-rectal. Adiţional polipozei colonice pacienţii cu PAF pot prezenta o mare varietate de manifestări extracolonice. Acestea includ: adenoame ale intestinului subţire şi stomacului, leziuni cutanate (lipoame, fibroame, chisturi sebacee şi epidermoide), tumori desmoide, osteoame, leziuni radioopace ale mandibulei, anomalii dentare, hipertrofie congenitală a epiteliului retinian pigmentar, angiofibroame naso-farigiene. La aceşti pacienţi pot apare sindroame maligne extracolonice: hepato-blastoame, neoplazii ale duodenului, ariei periampulare, rar ale jejunului, cancer tiroidian, cancer al arborelui biliar, al pancreasului şi cerebral.

Asocierea PAF clasic cu manifestările extra-colonice în terminologia medicală mai veche poartă numele de sindrom Gardner. Indivizii cu sindrom Gardner prezintă acelaşi risc pentru cancer colo-rectal ca şi în cazul PAF clasic.

Tabelul 47.1

Manifestări extracolonice ale FAP, sindrom Gardner

ORGAN AFECTAT	TUMORĂ BENIGNĂ	TUMORĂ MALIGNĂ
Duoden	Adenom	Carcinom
Piele, ţesut celular subcutanat	T. Desmoide, Lipoame Chisturi sebacee, Fibroame, Lipofibroame, Leiomioame, Lipofibroame	
Căi biliare	Adenom papilar	Carcinom
Os	Osteoame Dinţi supranumerari Îngroşarea corticalei oaselor lungi	Sarcom osteogenic
Ochi	Hipertrofia epiteliului pigmentar retinian	
Ficat	Adenom	Hepatoblastom
Pancreas	Adenom	Carcinom
Piele	Chist epidermoid	
Intestin subţire	Hiperplazie limfoidă a ileonului terminal	
Intestin gros	Adenom	Carcinom
Glanda tiroidă	Adenom	Carcinom
Glanda paratiroidă	Adenom	Carcinom
Glanda suprarenală	Adenom	Carcinom
SNC		Meduloblastom,Glioblastom
Glanda mamară	Fibrom	
Peritoneu	Tumori desmoide intra-abdominale, fibroame peritoneale	
Glanda epifiză	Adenom cromofob	
Stomac	Polipi fundici glandulari/adenomatoşi	Carcinom

PAF este estimat să apară la 1: 8300±4,0251 de naşteri şi afectează în mod simetric ambele sexe. Aproximativ 30% din cazuri sunt reprezentate de mutaţii spontane. Recent identificarea mutaţiilor MYH (*base excision repair gene*) bialelice la un grup de pacienţi cu fenotip PAF a evidenţiat că

aceşti pacienţi cu „mutaţii spontane” PAF pot prezenta o maladie autosomal recesivă cauzată de moştenirea mutaţiilor la nivel MYH. MYH este o genă ADN de reparare care îndepărtează adeninele din genele neperechi ce conţin 8-oxoguanină ce apare în timpul procesului de replicare a ADN-ului oxidat. În PAF, polipii apar de obicei în jurul vârstei de 16 ani (medie 7–36 ani) cancerul colo-rectal apărând în jurul vârstei de 39 (± 5) ani.

Diagnosticul clinic al PAF se poate stabili când un individ prezintă mai mult de 100 de adenoame colonice sau când are mai multe adenoame şi este rudă de gradul I cu o persoană diagnosticată cu PAF fiind rudă cu partea afectată a familiei [32]. Frecvent polipii se dezvoltă iniţial la nivelul colonului descendent ca ulterior să apară în întreg colonul.

Persoanele care întrunesc aceste criterii ar trebui să intre într-un program de *screening* genetic pentru determinarea mutaţiilor liniilor germinative ale APC ca standard optim în managementul PAF. Persoanele cu PAF prezintă adesea adenoame duodenale, polipi situaţi la nivelul glandelor fundus-ului gastric şi au un risc crescut pentru adenocarcinomul de intestin subţire.

Figura 47.40. Fragment de colon, pacient cu FAP.

S-a descris o formă medie de PAF numită „PAF atenuat” care se caracterizează prin apariţia doar a unui număr mic de adenoame colonice în comparaţie cu PAF clasic. Din punct de vedere genetic se caracterizează prin mutaţii prezente la nivelul extremităţilor 5` şi 3` ale APC. Când polipii apar predominat la nivelul colonului proximal, vârsta apariţiei fiind mai avansată în acest caz, momentul apariţiei cancerului colo-rectal este în decada a şasea de viaţă. Nu este definit nici un standard în ceea ce priveşte numărul de adenoame colo-rectale care ar trebui evidenţiate pentru a se diagnostica PAF atenuat. Există însă specialişti care susţin că orice persoană care prezintă mai mult de 20 de adenoame colo-rectale ar trebui să intre în programul de *screening* pentru PAF [32,33].

Ca rezultat al riscului crescut pentru cancer extracolonic–tiroidian, pancreatic, duodenal, ampular, gastric şi colonic managementul optim în cazul PAF şi PAF atenuat este reprezentat de supravegherea permanentă a funcţiilor tiroidiene, hepatice, executarea de endoscopie digestivă superioară, colonoscopie.

TESTAREA GENETICĂ PENTRU PAF

APC – genetica moleculară

Se consideră că toate cazurile de PAF şi variantele sale se datorează mutaţiilor liniei germinative a genei APC de la nivelul cromo-zomului 5q21 [33]. Este de menţionat existenţa unui grup de indivizi cu PAF şi adenoame colo-rectale multiple (15–100 adenoame) care prezintă mutaţii bialelice la nivelul MYH. Totuşi în acest moment datele clinice sunt insuficiente pentru a se evidenţia cu certitudine rolul mutaţiilor MYH în acest grup, rolul testării genetice pentru detecţia mutaţiilor liniei germinative MYH la persoane cu polipoză adenomatoasă fiind încă incert în ceea ce priveşte evaluarea pacienţilor şi managementul viitor. Unul dintre efectele promotoare tumorale ale inactivării bialelice ale APC, este acela de a conduce la o supraactivare a căii de semnalizare Wingless/Wnt cu exprimare secundară a genelor care favorizează creşterea celulară. Calea semna-lizatoare Wnt este supraactivată de mutaţiile APC, acestea distrugând abilitatea APC de a media degradarea β-cateninei ducând la o creştere a transcripţiei β-cateninei Tcf – mediată.

Studii moleculare avansate au raportat peste 300 de afecţiuni asociate cu diverse mutaţii ale genei *APC* [32,33]. De curând s-a evidenţiat existenţa unor deleţii intragenice extinse la nivelul APC şi mutaţii bialelice la nivelul MYH,

semnificative în unele cazuri de PAF şi PAF atenuat care au testat negativ la utilizarea metodelor standard de detecţie a mutaţiilor. Majoritatea mutaţiilor clasice din PAF apar la nivelul APC între codonii 169 şi 1393, cea mai frecvent întâlnită mutaţie *APC* fiind deleţia AAAAG în codonul 1309 (10% din pacienţii cu PAF). Mutaţiile care reduc producţia proteinelor APC pot de asemenea conduce la PAF. În PAF s-a evidenţiat corelarea dintre manifestările clinice specifice şi locaţia mutaţiei la nivelul genei APC, denumită corelaţie genotip/fenotip.

Polimorfismul genei APC, (I1307K şi E1317Q) se asociază cu riscul crescut pentru cancer colorectal dar nu se implică în apariţia polipozei colonice. Polimorfismul I1307K, se întâlneşte exclusiv la descendenţii unui anumit grup etnic, evreii Ashkenazi şi constă în existenţa unui risc de două ori mai mare la aceste persoane de a dezvolta adenoame colonice şi adenocarcinoame colorectale comparativ cu populaţia generală. Polimorfismul I1307K rezultă dintr-o tranziţie de la T la A la nivelul nucleotidului 3920 la nivelul genei *APC* părând a crea o regiune cu o capacitate mutagenă crescută. Teste clinice care să determine polimorfismului genei APC în acest caz sunt disponibile [34].

Testele utilizează de obicei procedee de secvenţializare directă a ADN-ului şi au o acurateţe de diagnostic crescută. În acest moment statusul de purtător nu hotărăşte vârsta includerii persoanei într-un program de *screening*, frecvenţa testărilor sau alegerea strategiei de *screening*.

TESTAREA CLINICĂ PENTRU DETERMINAREA MUTAŢIILOR APC

Testele care determină existenţa mutaţiilor la nivelul liniilor germinative ale APC există astăzi atât în laboratoarele universitare cât şi în cele comerciale [34]. Persoanele cu PAF şi PAF atenuat, precum şi membrii familiilor lor sunt candidaţii potriviţi pentru testarea genetică. Testarea genetică moleculară este utilizată adesea în diagnosticarea precoce a membrilor familiilor cu risc crescut şi pentru confirmarea diagnosticului de PAF sau a variantelor sindromului PAF la pacienţi cu clinică sugestivă. Membrii familiilor cu risc crescut de a dezvolta cancer colo-rectal sunt cei care prezintă posibilitatea de a avea (50%) alele APC mutante moştenite [34]. Tipic aceste persoane reprezintă acea parte afectată a familiei, rude de gradul I cu indivizi cu PAF. În funcţie de elementele structurale mutagene individuale şi de rezultatul testelor genetice ale rudelor de gradul I, alţi membri ai familiei pot fi incluşi în protocolul de testare. Aproximativ 70%–80% dintre indivizii cu PAF au un părinte afectat, copii persoanelor cu PAF având un risc de 50% de a moşteni sindromul (transmitere autosomal dominantă).

Testarea prenatală este posibilă dacă mutaţia cauzatoare este identificată la membrii afectaţi din familie; totuşi testarea prenatală pentru detecţia unei afecţiuni instalată la maturitate nu este o practică standard necesitând consiliere genetică [33, 34]. Testele ADN utilizate au ca principiu de bază procedee diverse: secvenţializarea întregii gene, combinaţia dintre *screening*-ul prin immunostaining şi truncarea proteică, doar truncarea proteică şi analiza de *linkage*. Secvenţializarea directă a ADN-ului este tipul de test cu cea mai înaltă acurateţe de diagnostic (detectează 95% dintre mutaţii) [34]. O trăsătură care poate complica secvenţializarea este detecţia a numeroase alterări în secvenţele de aminoacizi (mutaţii fără sens), a căror semnificaţie nu este cunoscută. Aceste modificări ar trebui considerate noninformative mai ales dacă studiile de *linkage* pot fi executate pentru a confirma asocierea modificării perechii de baze şi PAF în familie.

Strategia combinării dintre detecţia mutaţiilor utilizând electroforeza în plaje de gel şi testarea prin truncare proteică este disponibilă în anumite laboratoare şi are o rată de detecţie a mutaţiilor de 80%–90%. Scanarea mutaţiilor urmată de secvenţializarea genică se poate utiliza pentru evaluarea exonilor de la 1 la 14 de la nivelul *APC*, prin truncare proteică evaluându-se exonul 15. Unele laboratoare utilizează doar testarea prin truncare proteică, deoarece cele mai multe mutaţii APC realizează truncare precoce a proteinei. Această metodă este mai puţin sensibilă decât secvenţializarea detectând doar 80% dintre mutaţiile APC. Totuşi dacă mai mulţi membri ai unei familii făcând parte din mai multe generaţii

sunt afectaţi analiza *linkage* poate fi efectuată chiar în familii care au testat negative pentru mutaţii APC. Indicaţiile studiilor de *linkage* se bazează pe un diagnostic clinic precis şi pe o corectă înţelegere a interconexiunilor genetice în cadrul familiei.

Markerii utilizaţi pentru analiza *linkage* sunt strâns legaţi de locusul APC şi pot fi utilizaţi la mai mult de 95% din membrii unei familii cu o acurateţe a determinării de 95%. Testarea *linkage* nu este disponibilă familiilor cu un singur individ afectat, fenomen întâlnit în peste 25% din cazurile de PAF. Este importantă conştientizarea faptului că testarea genetică pentru detectarea mutaţiilor liniilor germinative APC în cazul persoanelor care nu au mai fost testate nu are o acurateţe de 100% indiferent de procedeul utilizat [34].

În concluzie, există diferite teste disponibile pentru detecţia mutaţiilor APC, alegerea celui mai potrivit test realizându-se în funcţie de situaţia clinică.

METODOLOGIA TESTĂRII CLINICE PENTRU DETERMINAREA MUTAŢIILOR APC

Vârsta medie de diagnostic a PAF este 29 ani, iar a cancerului colo-rectal din PAF de 39 ani. Studiile de *screening* şi autopsiile au relevat faptul că polipii adenomatoşi pot fi prezenţi la circa 30% din indivizii de vârstă medie sau la vârstnici. Numărul polipilor prezenţi este situat între 150–1000, maladia fiind difuză colonică dar fiind diagnosticată uneori şi afectarea segmentară. Având în vedere această prevalenţă şi incidenţă cunoscută a cancerului colo-rectal, se pare că mai puţin de 1% dintre polipi malignizează. Perioada medie necesară evoluţiei secvenţei „polip-cancer in situ-cancer invaziv" şi distribuţia ratei de progresie nu sunt cunoscute exact, estimarea acestora făcându-se prin date indirecte: observaţia directă a unor polipi benigni a arătat că transformarea malignă a necesitat un interval de 10–15 ani, „studiile portret" înregistrând vârsta medie a pacienţilor cu polipi aflaţi în diferite stadii de evoluţie şi a celor cu cancer invaziv. Observaţia directă a pacienţilor cu polipectomii în antecedente a arătat că apariţia şi degenerarea polipilor adenomatoşi are loc foarte rar înaintea unui interval mai mic de 3 ani [35].

Indivizii cu istoric de PAF vor fi supuşi testelor genetice pentru a afla în ce măsură sunt purtători ai genelor de risc, examene care se vor efectua întregii familii. La pacienţii PAF se practică sigmoidoscopie începând cu vârsta de 10–12 ani, anual până la vârsta de 30 de ani, ulterior la fiecare 3–5 ani sau până când mutaţia liniei germinative este exclusă.

Pacienţii cu risc crescut (rudele de gradul I ale indivizilor cu PAF) ar trebui să intre în programul de *screening* pentru PAF începând cu vârsta de 10–12 ani. Dacă un test genetic informativ nu poate fi efectuat aceşti pacienţi sunt îndrumaţi să recurgă la *screening*-ul endoscopic, efectuând o sigmoidoscopie anual începând cu vârsta de 12 ani frecvenţa testării diminuându-se cu fiecare decadă care urmează. După vârsta de 50 de ani aceşti pacienţi vor urma indicaţiile *American Gastroenterology Association* pentru *screening*-ul pacienţilor cu risc mediu.

Pentru pacienţii cu PAF discret se practică colonoscopie anual începând cu vârsta de 10–17 ani [35].

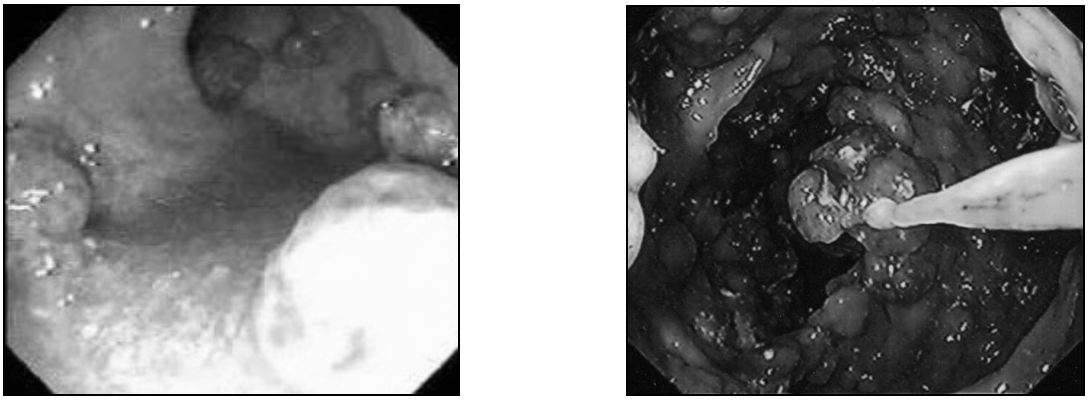


Figura 47.41. Polipoză adenomatoasă familială – imagine colonoscopică.

În 1999, *US Food and Drug Administration* a aprobat administrarea celecoxibului pacienților cu polipoză adenomatoasă familială, un trial în care inhibitorul selectiv de COX2, administrat persoanelor cu PAF, arată o reducere cu 28% a numărului polipilor adenomatoşi, în urma administrării a 400 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni [36].

SINDROMUL TURCOT

Sindromul Turcot reprezintă asocierea dintre polipoza adenomatoasă familială a tractului gastro-intestinal şi tumorile cerebrale. A fost semnalat pentru prima dată de un chirurg canadian Jacques Turcot în 1959 şi de atunci îi poartă numele. Baza genetică a acestui sindrom este incertă. Polipii colo-rectali sunt de obicei de tip adenomatos cu dimensiuni cuprinse între 1–30 mm în diametru. Majoritatea tumorilor sistemului nervos central sunt glioame supratentoriale, ocazional meduloblastoame. Gena implicată este reprezentată de APC situată pe cromozomul 15q. Totuşi, sindromul este incriminat ca fiind în conexiune cu mutații prezente în mai multe gene, MLH1 [*Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) 120436] sau PMS2 [*Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) 600259].

Simptomatologia dezvoltării polipozei intestinale este asociată cu diaree, rectoragii, fatigabilitate, dureri abdominale şi pierdere în greutate. Pacienții pot prezenta simptomatologie de tip neurologic în raport cu tipul, mărimea şi localizarea tumorilor cerebrale.

Turcot şi colab. au descris pentru prima dată asocierea polipilor colonici cu cancerul colonic [37].

SINDROMUL PEUTZ – JEGHERS

Sindromul Peutz – Jeghers este un sindrom de polipoză hamartomatoasă şi se caracterizează prin polipoză hamartomatoasă gastro-intestinală şi macule melanocitare la nivelul buzelor, mucoasei bucale şi degetelor. Este un sindrom autosomal dominant care apare 1: 200 000 de naşteri. Polipii hamartomatoşi care apar în acest sindrom sunt caracterizați prin benzi de țesut muscular neted prezent în lamina proprie. Diagnosticul clinic de SPJGH se poate suspiciona dacă se evidențiază doi sau mai mulți polipi de tip Peutz-Jeghers în tractul gastro-intestinal sau dacă un polip Peutz-Jeghers se asociază cu pigmentare caracteristică sau cu antecedente heredo-colaterale de SPJGH38.

Clinic se observă:

- **pigmentație cutanată**
  - macule melanice de culoare maron închis, situate la marginea mucoasei labiale, la nivelul mucoasei bucale şi digestive;
  - mai puțin frecvent macule melanice se întâlnesc la nivelul tegumentului periorbital, perinazal, auricular, perianal, vulvar;
  - maculele melanice nu se regăsesc la naştere, apar în copilărie atingând un maxim de intensitate la pubertate;
  - pot degenera odată cu înaintarea în vârstă dar nu s-au raportat cazuri de malignizare [38].
- **polipoza intestinală**
  - simptomatologia este reprezentată de dureri abdominale şi invaginație recurentă;
  - ± anemie hipocromă, melenă sau recto-ragii, hematemeză;
  - localizarea cea mai frecventă este situată la nivelul colonului.

Aproximativ 50% dintre pacienții cu SPJGH nu au antecedente familiale. La persoanele care prezintă însă un istoric familial sugestiv penetrația este aproape completă. În afară de predispoziția pentru cancer colo-rectal, SPJGH este asociat cu un risc crescut pentru anumite neoplasme–cancer pancreatic, pulmonar, uterin, gastric, cancer de sân, melanoame. Datorită posibilității apariției unor cancere care au origine în diferite țesuturi este necesar un program de supraveghere extins. Acest program de supraveghere este bazat pe recomandările din „*St. Mark`s Polyposis Registry*" care s-au elaborat pe baza unor opinii ale experților în materie şi nu pe baza unor dovezi provenite din trialuri clinice. Aceste criterii au fost reevaluate de curând în vederea detalierii testelor specifice şi specificării intervalelor de testare recomandate [38, 39].

TESTAREA GENETICĂ PENTRU SPJGH

Managementul SPJGH a fost îmbunătățit semnificativ în 1998 prin identificarea genei implicate în aproximativ 40%-60% din cazurile de SPJGH (STK11/LKB1). STK11 este o serin treonin kinază care se poate localiza în nucleu, rolul său în reglarea funcțiilor este parțial cunoscut. STK11 (gena serine/threonine kinase 11) prezintă 9 exoni care codează 436-aminoacid serin treonin kinaza care poate fi implicată în încetarea ciclului celular G1. Activitatea kinazică a STK11 pare a fi importantă în efectul său supresor tumoral. Într-adevăr mutațiile fără sens care prezic eliminarea activității kinazice ale LKB1 dar nu şi ale structurii au fost observate la pacienții cu SPJGH. Karuman *et al*. au arătat ca LKB1 se asociază cu p53 având rol în reglarea specifică a căilor apoptotice p-53 dependente [38].

Testarea genetică pentru SPJGH se poate realiza, actualmente existând teste care detectează mutația STK11, aceasta fiind singura genă identificată a fi implicată în producerea SPJGH. Persoanele cu SPJGH şi rudele lor sunt candidații cei mai potriviți pentru testarea genetică utilizându-se teste care evaluează mutațiile STK11. Analizarea mutațiilor STK11 se face de obicei prin secvențializarea ADN-ului, care are o sensibilitate de aproximativ 70% în familiile cu SPJGH cunoscute pentru *linkage*-ul cu STK11. Analizarea ADN-ului pare a avea o sensibilitate analitică scăzută printre acei indivizi cu SPJGH sporadic. Mutațiile identificate sunt reprezentate de mutațiile fără sens, mutațiile cu sens greşit, mutațiile deleție-inversie. Mutațiile cu sens greşit reprezintă 35% dintre mutațiile detectate prin secvențializarea ADN-ului. Aceste mutații pot avea o semnificație necunoscută şi pot avea o valoare limitată în managementul pacienților în funcție de localizarea schimbării şi tipului de schimbare a aminoacidului [39, 40].

Aproximativ 50% dintre cazurile de SPJGH par a fi cauzate de mutațiile STK 11. Testarea în acest caz nu are rol în evaluarea vârstei de instalare, severitatea, tipul de sindrom sau rata progresiei la pacienții asimptomatici. Identificarea unei mutații STK11 poate fi motivul recomandării intrării într-un program de supraveghere a persoanelor purtătoare. Ca în toate sindroamele de polipoză intestinală testarea genetică pentru diagnosticarea SPJGH ar trebui să înceapă prin testarea unui membru afectat al familiei testate. Dacă mutația SRK11 este evidențiată se indică testarea genetică a părinților neafectați, a rudelor mai ales dacă unul dintre părinți prezintă o mutație STK11.

ALGORITM DE *SCREENING*

În sindromul Peutz-Jeghers 40 se recomandă efectuarea colonoscopiei începând cu vârsta de 18 ani (sau mai devreme dacă simptomatologia o impune), o dată la 3 ani. Se practică polipectomia, în special când polipii au peste 1,5 cm, iar postoperator se recomandă colonoscopia pentru depistarea recurențelor. Se recomandă *screening* periodic pentru sân, cervix uterin, testicule, ovare, tract gastrointestinal superior, pancreas.

SINDROMUL POLIPOZEI JUVENILE

Sindromul polipozei juvenile (SPJ) este sindromul polipozei hamartomatoase care se asociază cu risc crescut de cancer colo-rectal. Față de polipoza juvenilă care apare la 2% din copii, SPJ reprezintă un sindrom dominant autosomal de hamartomatoză gastro-intestinală polipoidă care se asociază cu un risc crescut pentru cancer gastro-intestinal. Polipoza juvenilă are o marcă histologică caracteristică reprezentată de chisturi dilatate pline cu mucus, laminei proprii lipsindu-i stratul muscular neted [41].

Diagnosticul clinic de SPJ se stabileşte pe următoarele criterii:

1. mai mult de 3–10 polipi juvenili colonici;
2. prezența polipilor juvenili la nivelul întregului tract gastro-intestinal;
3. polipi juvenili (în orice număr) la pacienți cu istoric de polipoză juvenilă.

Variantele clinice ale SPJ includ SPJ cu afectare colonică primară, SPJ cu afectare gastrică şi SPJ generalizate a tractului gastro-intestinal. Polipii juvenili pot apare şi în cadrul sindroamelor Cowden, Gorlin şi Bannayan-Ruvalcaba-Riley, afecțiuni care trebuiesc excluse înainte de stabilirea diagnosticului clinic de SPJ.

Sindromul polipozei mixte ereditare (HMPS) care a fost propus ca variantă a SPJ se caracterizează prin apariţia de polipi juvenili atipici, adenoame colonice, carcinoame colo-rectale şi un potenţial crescut de apariţie a polipilor inflamatori hiperplastici. Acest sindrom ar trebui luat în considerare când se pune problema diagnosticării SPJ. HMPS a fost asociat cu o modificare a unui locus de pe cromozomul 3q deşi gena responsabilă de manifestările clinice nu a fost identificată. Analiza de *linkage* a identificat un locus responsabil de HMPS la nivelul 6q [38, 39].

Atitudinea actuală este aceea de a recolta de la aceşti indivizi ADN pentru a fi păstrat într-o bancă de ţesuturi pentru eventuala reevaluare a diagnosticului [38].

Complicaţiile benigne ale polipozei intestinale se datorează hemoragiilor gastro-intestinale, obstrucţiei şi invaginării şi apar de obicei în primele trei decade de viaţă şi sunt urmate de complicaţii maligne care apar de obicei după a cea de a patra decadă de viaţă. SPJ este asociat cu un risc de 10%–38% de a dezvolta cancer colo-rectal, neoplazia pare a avea originea la nivelul componentei adenomatoase prezentă în polipoza juvenilă. Posibilitatea apariţiei cancerului la nivelul stomacului sau duodenului este mai scăzută (15%–21%) şi datorită localizărilor mai reduse a polipilor la nivelul tractului digestiv superior [39].

TESTAREA GENETICĂ PENTRU SINDROMUL POLIPOZEI JUVENILE

Studiile efectuate de Howe şi alţii între 1998–2001 au evidenţiat 2 loci diferiţi (18q21.1 şi 10q22q-23) care au arătat a avea un *linkage* puternic în familiile cu SPJ şi au evidenţiat faptul că genele cauzatoare care erau situate în aceşti loci erau MADH4/SMAD4/DPC4 şi BMPR1A (receptorii proteinei osoase morfogenetice), respectiv SMAD4 (*the human homologue of the Drosophila*) şi MADH4 care codează proteina Smad4, care este membru al familiei proteinelor Smad, o familie de proteine înalt conservată care servesc ca mediatori intracelulari cu reglarea semnalului transformării familiei factorului tumoral de creştere (TGF)-β. Identificarea mutaţiilor MADH4 în familiile SPJ a implicat inactivarea semnalizării familiei TGF-β. Această superfamilie include nu numai TGF-β1, TGF-β2 şi TGF-β3 dar şi proteinele osoase morfogenetice activina şi inhibina [17]. Cele mai recente identificări de mutaţii în linia germinativă a unuia dintre receptorii proteinei osoase morfogenetice, BMPR1A, în cazul persoanelor cu SPJ a sugerat că SPJ se datorează disrupţiei de semnalizare a acestei subclase nespecifice de liganzi TGF-β, proteine morfogenetice osoase.

Teste pentru detectare a SPJ în momentul actual sunt diponibile doar într-un singur laborator în SUA. Persoanele cu SPJ şi membrii familiei lor sunt candidaţi potriviţi pentru testarea genetică în vederea determinării existenţei MADH4 şi BMPR1A mutante.

Friedl *et al.* au observat un risc crescut de polipoză gastro-intestinală la indivizii la care s-au identificat mutaţii MADH4 care reprezintă prima corelare genotip/fenotip făcută pentru SPJ38,39. În momentul actual se pare că nu există nici o dovadă pentru susţinerea acestui tip de testare în vederea prezicerii vârstei de instalare, severităţii, tipului de simptome sau a ratei de progresie a neoplaziei la pacienţii asimptomatici.

Identificarea mutaţiei liniei germinative este importantă pentru stabilirea indicaţiei corecte în vederea intrării acestor pacienţi într-un program de *screening* endoscopic. Ca şi în cazul altor strategii de testing genetic dacă nici o mutaţie nu este identificată la nici unul din membrii afectaţi ai unei familii atunci rezultatele nu au rol informativ pentru îndreptarea către *screening* genetic a altor membri ai familiei care ar putea avea un risc crescut de a dezvolta neoplazii colo-rectale. Acest rezultat nu certifică inexistenţa susceptibilităţii moştenite a riscului crescut de a dezvolta cancer colo-rectal, ci induc faptul că testul nu a fost suficient de sensibil pentru a detecta mutaţia.

ALGORITM DE *SCREENING*

Vârsta de diagnostic are, două vârfuri: unul în copilărie iar al doilea în jurul vârstei de 28 ani. SPJ multiplă necesită polipectomie colonoscopică în

cazul pacienţilor cu un număr mic de polipi deoarece riscul de apariţie al complicaţiilor (hemoragie, obstrucţie) se reduce semnificativ. În cazul formelor severe se indică colectomie totală cu anastomoză ileo-rectală. Mucoasa rectală necesită a fi îndepărtată la pacienţii cu formă difuză de SPJ datorită riscului remanent de a dezvolta cancer pe rectul restant. Pacienţilor cu SPJ le este indicată efectuarea colonoscopiei începând cu vârsta de 15–18 ani anual sau odată la 2 ani, chiar mai devreme dacă simptomatologia o necesită [38].

SINDROMUL COWDEN

Este o afecţiune autozomal dominantă cauzată de o mutaţie localizată pe braţul lung al cromozomului 10, caracterizată prin multiple leziuni hamartomatoase situate la nivelul tegumentelor, mucoaselor, sânului, tiroidei, tractului gastro-intestinal având o incidenţă crescută pentru cancerul mamar şi tiroidian.

- **Leziuni cutanate şi mucoase**
  - la nivelul tegumentului – papule faciale, cheratoză, fibroame scleroase multiple
  - papilomatoza mucoasei orale
- **Manifestări extra-gastro-intestinale**
  - adenomatoză tiroidiană
  - adenocarcinom folicular, 3–12%
  - carcinom mamar de tip ductal (25–50% din cazuri), frecvent bilateral
- **Polipoza gastro-intestinală**
  - manifestă la 40–70% dintre pacienţi
  - polipi sesili de mici dimensiuni cu proliferare exofitică minoră şi modificare minoră a muscularis mucosae
- **Manifestări la nivelul SNC**
  - macrocefalia
  - gangliocitom cerebelar
  - retard mintal [42].

SINDROMUL RUVALCABA-MYRE-SMITH

Sindrom care se caracterizează prin microcefalie, disfuncţie cognitivă şi motorie, lipoame viscerale şi subcutanate, hemangioame, macule pigmentare şi polipoză de tip adenomatos juvenil la nivelul colonului. Nu este documentată transformarea malignă a leziunilor anterioare.

Ca şi în sindromul Cowden, Sindromul Ruvalcaba-Myre-Smith prezintă o modificare la nivelul braţului lung al cromozomului 10 (10q21-23) ceea ce făcut să fie considerat ca o expresie a aceleiaşi maladii [42].

BIBLIOGRAFIE

1. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer in the humanintestine. Gastroenterology 1979;77:1245–51.
2. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: A necropsy study in Liverpool. Gut 1982;23:835– 42.
3. Morson BC. Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum. Proc R Soc Med 1966;59:607– 8.
4. Morson BC, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumours.In: International Histological Classification of Tumours, No. 15. Geneva: World Health Organization, 1976.
5. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey. J Clin Pathol 1982;35:830–41.
6. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, *et al*. The National Polyp Study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology 1990;98:371–9.
7. Fenoglio-Preiser CM, Hutter RV. Colorectal polyps: Pathologic diagnosis and clinical significance. Ca Cancer J Clin 1985;35:322– 44.
8. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. Gastroenterology 1993;105:3–7.
9. Beresentes K, Fennerty MB, Sampliner RE. Lack of spontaneous regression of tubular adenomas in two years of followup. Am J Gastroenterol 1997;92:1117–20.
10. Hoff G, Foerster A, Vatn MH, *et al.* Epidemiology of polyps in the rectum and colon: Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. Scand J Gastroenterol 1986;21:853– 62.
11. Waye JD, Bashkoff E. Total colonoscopy: Is it always possible? Gastrointest Endosc 1991;37:152– 4.
12. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, *et al*. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594–642.
13. Bond JH, Levitt MD. Colonic gas explosion: Is a fire extinguisher necessary? Gastroenterology 1979;77:1349 –50.
14. Dodd GD. The radiologic diagnosis of carcinoma of the colon in gastrointestinal cancer. In: Stroehlein JR, Romsodahl MM, eds. Gastrointestinal Cancer. New York: Raven Press, 1981:327– 44.
15. Winawer SJ, O'Brien MJ, Waye JD, *et al*. Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. Bull WHO 1990;68:789 –95.
16. Morson BC, Konishi F. Contribution of the pathologist to the radiology and management of colorectal polyps. Gastrointest Radiol 1982;7:275– 81.
17. Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM, *et al*. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. Gastroenterology 1992; 102: 317–9.

18. Schrock TR. Colonoscopy versus barium enema in the diagnosis of colorectal cancer and polyps. Gastrointest Endosc Clin North Am 1993;3:585– 610.
19. Ferrands PA, Vellacott KD, Amar SS, *et al.* Flexible fiberoptic sigmoidoscopy and double-contrast barium enema examination in the identification of adenomas and carcinoma of the colon. Dis Colon Rectum 1983;26:725–7.
20. Bond JE, Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment, and Surveillance for Patients With Colorectal Polyps, Am J of Gastroenterol, 2000, 95(11) 3053-63.
21. Bond JH. Adenomatous polyps and adenocarcinoma of the colon. In: DiMarino AJ, Benjamin SB, eds. Gastrointestinal disease: An endoscopic approach. Malden, MA: Blackwell Science, 1997:610 –34.
22. American Society for Gastrointestinal Endoscopy status evaluation: Hot biopsy forceps. Gastrointest Endosc 1992; 38:753– 6.
23. Provenzale D, Garrett JW, Condon SE, *et al.* Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps.Ann Intern Med 1990;113:760 –3.
24. Sciallero S, Costantini M, Bertinelli E, *et al.* Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas: Results from a multicentric study of colorectal adenomas. Gastrointest Endosc 1997;46:124 –30.
25. Spencer RJ, Melton LJ III, Ready RL, *et al.* Treatment of small colorectal polyps: A population-based study of risk of subsequent carcinoma. Mayo Clin Proc 1984;59:305–10.
26. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas.N Engl J Med 1992;326:658–62.
27. Wallace MB, Kemp JA, Trnka YM, *et al*. Is colonoscopy indicated for small adenomas found by screening flexible sigmoidoscopy? Ann Intern Med 1998;129:273– 8.
28. Levin T, Palitz A, Grossman S, Conell C, *et al*. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. JAMA 1999;281:1611–17.
29. Schoen RE, Corle D, Cranston L, *et al*. Is colonoscopy needed for the nonadvanced adenoma found on sigmoidoscopy? Gastroenterology 1998;115:533– 41.
30. Muto T, Kamiya M, Zawada T, *et al*. Small "flat adenoma"of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. Dis Colon Rectum 1984;28:847.
31. Binmoeller KF, Bohnacker S, Seifert H, *et al.* Endoscopic snare excision of "giant" colorectal polyps. Gastrointest Endosc 1996;43:183– 8.
32. Entius MM, Keller JJ, Westerman AM, van Rees BP, van Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K., A compre-hensive review of genetic association studies, *Genet Med* 2002; 4:45–61.
33. Levin B, Smith RA, Feldman GE, *et al*., Promoting early detection tests for colorectal carcinoma and adenomatous polyps: a framework for action: the strategic plan of the National Colorectal Cancer Roundtable, *Cancer* 2002; 95: 1618–1628.
34. Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH, Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures Am J Gastroenterology 1999; 94:2344–2356.
35. Shields PG, Harris CC, Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene-environment interactions *J Clin Oncology* 2000; 18:2309–2315.
36. Couturire D, [Recent notions on intestinal cancerogenesis, their implications in genetic risk screening and preventive action of non-steroidanti-inflammatoryagents] Bull Acad Natl Med. 2002; 186(2):421-43.
37. Turcot J, Després JP, St. Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. Dis Col Rect 1959;2:465-468
38. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing Gastroenterology 2001; 121:198–213.
39. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, Sampson JR, Cheadle JP. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G: C 3 T: A mutations. Hum Mol Genet 2002; 11:2961–2967.
40. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH N Engl J Med 2003; 348:791–799.
41. Mori N, Delsite R, Natarajan K, Kulawiec M, Bhujwalla ZM, Singh KK. Loss of p53 function in colon cancer cells results in increased phosphocholine and total choline. Mol Imaging. 2004 Oct;3(4):319-23.
42. Yao M, Lam EC, Kelly CR, Zhou W *et al.* Cyclooxygenase-2 selective inhibition with NS-398 suppresses proliferation and invasiveness and delays liver metastasis in colorectal cancer, Br J Cancer 2004;90:712–9.

L. TUMORI BENIGNE COLO-RECTALE

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

LIMFANGIOMUL

GENERALITĂȚI

Limfangioamele sunt leziuni vasculare benigne fiind considerate malformații cu origine la nivelul vaselor limfatice cu lumen impermeabil [1, 2]. Exceptând leziunile cutanate care sunt considerate a fi cele mai frecvente, (limfangioamele cervicale), limfangioamele pot fi localizate intraabdominal [1, 3]. Limfangioamele sunt întâlnite sporadic la nivelul organelor parenchimatoase, în tractul gastro-intestinal localizarea colo-rectală fiind rară [4, 6].

Incidența limfangiomatozei colo-rectale este în creştere datorită mai ales utilizării colonoscopiei ca metodă de diagnostic şi mai ales de *screening*. Se pare că sexul masculin prezintă o prevalență crescută a leziunile fiind diagnosticate mai ales la pacienții vârstnici [10].

DIAGNOSTIC CLINIC

Leziunile diagnosticate la nivelul tractului gastro-intestinal sunt localizate în diferite segmente ale colonului, mai frecvent la nivelul colonului ascendent şi transvers. Deşi limfangioamele colonului sunt de obicei leziuni solitare [11, 12], există cazuri când limfangioame multiple au fost diagnosticate la nivel colonic [6, 7, 9].

Diagnosticul clinic se bazează pe o simptomatologie nespecifică, dureri abdominale, rectoragii. Diagnosticul clinic preoperator poate fi dificil de stabilit, fiind edificat în aproximativ 27% dintre cazuri [3].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul paraclinic se stabileşte prin colonoscopie care relevă prezența unei tumori submucoase polipoide care poate fi pedunculată sau sesilă, vase limfatice dilatate fiind frecvent întâlnite în mucoasa regională [5]. Examenul radiologic evidențiază limfangioamele colonice ca defecte de umplere bine delimitate localizate la nivelul mucoasei, regulate de formă rotundă sau ovalară. Diagnosticul diferențial cu alte formațiuni tumorale colonice submucoase nu poate fi realizat doar prin examen radiologic. Examenul endoscopic intraluminal evidențiază, ca element de diagnostic pozitiv pentru liamfangiom, o formațiune tumorală de formă ovalară cu suprafață netedă de culoare albastru deschis sau roz, aspect translucid care îşi modifică forma cu modificarea poziției pacientului. Aspectul ecografic endoluminal al acestei leziuni este de arii chistice hipoecogenice separate de septuri ecogenice [7, 11, 12]. Deşi ecografia endoluminală este o explorare imagistică care susține diagnosticul, pentru certitudine este necesar examenul anatomopatologic al leziunii [6].

Deşi aspectul clasic este cel localizat, limafangioză colonică poate fi multiplă cu aspect polipoid-like afectând o arie întinsă a peretelui colonic [10].

TRATAMENT

Deşi există opțiunea polipectomiei endoscopice pentru stabilirea unui diagnostic cert şi ca variantă a tratamentului limfangiozei colonice, aceasta este o variantă viabilă atunci când leziunile au diametru mai mic de 20 mm [7, 8].

Atunci când diagnosticul este incert, dimensiunile formațiunii tumorale sunt crescute, de tip sesil, simptomatologia mimând un carcinom de colon este indicată intervenția chirurgicală practicându-se colectomie segmentară.

LIPOMATOZA COLO-RECTALĂ

GENERALITĂȚI

Lipomatoza colo-rectală este o afecțiune rar întâlnită, cel mai frecvent asimptomatică. Chiar în

situaţia în care caracteristicile colonoscopice, cele radiologice după clismă baritată sau CT sunt observate, diagnosticul este rar stabilit sau nu este corect prin confundarea cu alte leziuni cu localizare frecventă la nivel colonic.

Lipomatoza colo-rectală a fost descrisă pentru prima dată de Bauer în 1757. Incidenţa lipomatozei colonice este de aproximativ 0,26% dintre cazurile de tumori colonice [14]. Rogy şi colab. [15] au raportat că lipomatoza colo-rectală ar avea o incidenţă de 0,3% din cazurile de maladii colo-rectale şi de 1,8% dintre cazurile de tumori benigne colo-rectale. Nu s-a evidenţiat predominanţa lipomatozei colo-rectale pentru unul dintre sexe deşi există autori [15, 16] care au evidenţiat o frecvenţă crescută la sexul feminin cu prevalenţă crescută la vârstnici. Majoritatea leziunilor sunt localizate pe colonul ascendent –90% dintre cazuri.

Lipoamele colo-rectale sunt tumori singulare, în 10% dintre cazuri fiind multiple.

Cel mai întâlnit tip histologic este reprezentat de lipomul submucos de tip sesil sau pedunculat, lipoamele subseroase fiind diagnosticate în 10% dintre cazuri [16].

DIAGNOSTIC CLINIC

În general, lipoamele colonice sunt asimptomatice sau simptomatologia este redusă şi nespecifică, uneori fiind diagnosticaţi accidental cu ocazia explorării colonului pentru altă patologie. Manifestările clinice sunt direct proporţionale cu mărimea tumorii şi nu cu segmentul colonic afectat. Este acceptat faptul că lipoamele care au un diametru de aproximativ 20 mm sunt asimptomatice, cele cu un diametru peste 35 mm fiind de obicei însoţite de simptomatologie digestivă nespecifică [16, 17].

Simptomatologia lipomatozei colonice include modificări ale tranzitului intestinal, dureri abdominale, diaree, rectoragii, melenă. Uneori pacienţii relatează apariţia în momentul defecaţiei la nivelul orificiului anal a unei formaţiuni hemoragice care uneori poate fi amputată şi eliminată cu materiile fecale [16]. În situaţiile în care lipomul are dimensiuni crescute pot apare episoade de ocluzie intestinală prin invaginare sau obstrucţie [16, 17].

Diagnosticul lipomatozei colonice poate fi stabilit în urgenţă atunci când pacientul dezvoltă una dintre complicaţii: ocluzia sau hemoragia [18]. Datorită simptomatologiei nespecifice diagnosticul preoperator este dificil de stabilit.

Simptomatologia lipomatozei colonice şi vârsta de diagnosticare necesită diagnostic diferenţial cu neoplasmul colo-rectal.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Diagnosticul paraclinic este stabilit în urma examenului colonoscopic, a clismei baritate şi CT, date din literatură sugerând că diagnosticul poate fi stabilit şi prin ecografie endoluminală [18].

Lipoamele submucoase pot fi vizualizate colonoscopic ca o masă tumorală care amprentează lumenul colonic, biopsia fiind facilă şi stabilind diagnosticul cu certitudine [19, 20]. Presiunea exercitată asupra tumorii în momentul biopsierii poate comprima vasele sangvine superficiale evidenţiindu-se culoarea galbenă caracteristică ţesutului adipos. Ţesutul adipos poate pătrunde şi exterioriza astfel prin locul de incizie pentru prelevarea biopsiei relevând astfel natura tumorii [14]. Biopsierea tumorii nu este recomandată în cazurile în care se suspectează diagnosticul deoarece lipomul fiind situat sub mucoasa normală rezultatul va fi nespecific evidenţiind leziuni concomitente de colită.

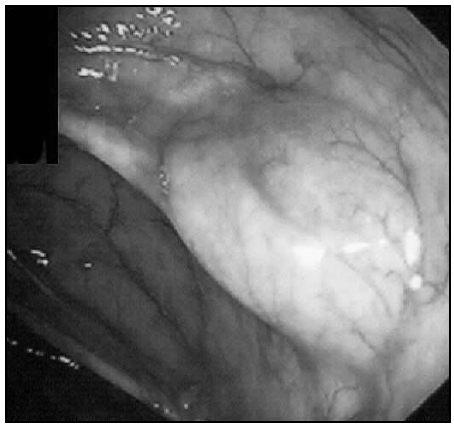


Figura 47.42. Lipom colonic – imagine colonoscopică.

Manevra creşte riscul hemoragiei locale şi perforaţiei peretelui colonic. Datorită radiotransparenţei ţesutului adipos clisma baritată poate face diagnostic diferenţial prin evidenţierea radiotrans-

parenței relative a masei tumorale intraluminale. Clisma baritată evidențiază lipomul colonic ca o formațiune tumorală ovoidală, defect de umplere bine delimitat, tumora putând apare diferit, deformată elastic de mişcările peristaltice intestinale. Tomografia computerizată este considerată ca fiind examinarea imagistică de ales în diagnosticarea lipomatozei colonice fiind capabilă să recunoască densitatea caracteristică țesutului adipos [20]. Pentru lipoamele de mici dimensiuni specificitatea examenului CT este scăzută.

TRATAMENT

Pacienții ce prezintă lipomatoză colo-rectală cu leziuni de mici dimensiuni necesită să fie urmăriți prin examene clinice şi paraclince. Lipoamele de dimensiuni mai mari de 20 mm pot fi cauza unor simptome ocluzive la nivel colonic [21].

Indicația de rezecție endoscopică a lipoamelor colonice este controversată. Se consideră că rezecția endoscopică a acestui tip de tumori nu este indicată şi datorită faptului că țesutul adipos nu este un bun conductor al curentului electric rezultatul unei astfel de rezecții fiind apariția complicațiilor (hemoragie, perforație) [22]. Riscul de apariție al complicațiilor este crescut în cazul leziunilor sesile [23].

Tratamentul indicat este reprezentat de intervenția chirurgicală mai ales în situațiile în care neoplazia nu poate fi exclusă. Practicarea unei colotomii cu excizia leziunii sau a unei colectomii segmentare este tratamentul de ales în lipomatoza colo-rectală.

LEIOMIOMUL COLONIC

INTRODUCERE

Tumorile musculaturii netede constituie cel mai important grup de tumori primare gastro-intestinale non-epiteliale. Aceste tumori pot lua naştere din *muscularis propria*, *muscularis mucosae* sau din celule musculare netede ale vaselor adiacente. Evoluția naturală a acestor tumori nu poate fi reflectată de examenul histologic, tumorile cu aspect benign fiind uneori agresive, metastazând, deşi considerând parametri ca localizarea, mărimea tumorii, aspectul histologic şi numărul mitozelor se poate face o evaluare corectă a tumorii [26]. Majoritatea leiomioamelor tubului digestiv sunt localizate la nivel gastric dar au fost diagnosticate şi în esofag, intestin subțire, colon, rect şi canal anal. Leiomioamele localizate colonic reprezintă 3% dintre toate leiomioamele tractului digestiv [24]. Colonul sigmoid şi colonul transvers sunt segmentele cu localizarea cea mai frecventă a leiomioamelor [25] colonice. Frecvent este imposibil de diagnosticat malignitatea doar printr-un simplu examen bioptic. Tumorile benigne ale musculaturii netede au fost diagnosticate la pacienții de toate vârstele cu o creştere gradată a frecvenței şi a degenerării maligne către decada a 6-a de viață. Tumorile sunt prezente atât la sexul masculin cât şi la sexul feminin cu o uşoară predominență la sexul feminin.

DIAGNOSTIC CLINIC

Diagnosticul clinic este nespecific simptomatologia variind de la lipsa sa până la dureri abdominale severe, vărsături, distensie abdominală, întreruperea tranzitului intestinal, rectoragii. Majoritatea leiomioamelor diagnosticate în tubul digestiv sunt localizate intraluminal sau intramural, de tip sesil, putând cauza hemoragie, obstrucție şi/sau perforație a peretelui intestinal.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Examenul paraclinic de laborator poate fi inițiat prin testarea materiilor fecale pentru hemoragii oculte care uneori este pozitivă. Endoscopic aceste tumori sunt de tip polipoid pedunculat cu localizare intramurală sau intraluminală [27] având uneori un aspect asemănător adenoamelor colonice fără a prezenta elemente endoscopice de diagnostic al leiomioamelor. Dezvoltarea tehnicilor de imunohistochimie şi a posibilității de practicare a studiilor de diagnostic ultrastructural, face ca diferențierea fenotipică tumorală să fie complexă. Examenul imunohistochimic al fragmentului bioptic sau al piesei de rezecție este pozitiv pentru SMA (actina

muşchiului neted) şi negative pentru c-kit (CD117) [30]. Acestea sunt elemente tipice de diagnostic morfologic pentru diagnosticul tumorilor benigne ale muşchiului neted. Tumorile de mici dimensiuni situate subseros şi submucos prezintă muşchi neted diferenţiat fapt evident în microscopia optică. Ecografia endoluminală este considerată examenul imagistic cu specificitatea cea mai mare în diagnosticul leziunilor submucoase, examen care diagnostichează corect leiomiomul dar mai ales orientează prin rezultatul său strategia terapeutică. Ecografia endoluminală evidenţiază cu claritate originea tumorii, fapt important pentru conduita chirurgicală ulterioară. Leiomiomul cu origine la nivelul *muscularis mucosae* poate fi tratat prin rezecţie endoscopică, cel cu origine în *muscularis propria* contraindică rezecţia prin tehnici minim invazive [28, 29].

TRATAMENT

Tratamentul indicat în leiomioza colonică este cel chirurgical [25]. Se recomandă practicarea unei excizii largi datorită dificultăţii unui diagnostic diferenţial cu varianta malignă a tumorii.

În literatura internaţională sunt descrise cazuri de polipectomie endoscopică [30, 31] practicată pentru tratamentul acestor tumori, utilizarea acestui tratament miniinvaziv necesitând un *follow*-up atent al tumorilor ce prezintă atipii celulare şi activitate mitotică crescută.

BIBLIOGRAFIE

1. Weiss SW, Goldblum JR: Soft tissue tumors, 4th ed, pp 955-966, Mosby, St Louis, USA,2001.
2. Weedon D: Skin pathology, 2nd ed, 1004-1005, ChurchillLivingstone, China, 2002.
3. Hatada T, Ikeda H, Tanigawa A, Fujiwara Y, Hanada Y, YamamuraT: Lymphangioma of the colon: a case report and review of the Japanese literature. Acta Gastroenterol Belg, 36:239-241, 2000.
4. Kuroda Y, Katoh H, Ohsato K: Cystic lymphangioma of the colon: report of a case and review of the literature. Dis ColonRectum, 27: 679-682, 1984.
5. Kim KM, Choi KY, Lee A, Kim BK: Lymphangioma of large intestine: report of ten cases with endoscopic and pathologiccorrelation. Gastrointest Endosc, 52: 255-259, 2000.
6. Watanabe T, Kato K, Sugitani M, Hasunuma O, Sawada T,Hoshino N, Kaneda N, Kawamura F, Arakawa Y, Hirota T: A case of multiple lymphangiomas of the colon suggestingcolonic lymphangiomatosis. Gastrointest Endosc, 52: 781-784, 2000.
7. Irisawa A, Bhutani MS: Cystic lymphangioma of the colon: endosonographic diagnosis with through-the-scope catheter miniprobe and determination of further management. Reportof a case. Dis Colon Rectum, 44: 1040-1042, 2001.
8. Kuramoto S, Sakai S, Tsuda K, Kaminishi M, Ihara O, Oohara T, Jinbo S, Murakami T: Lymphangioma of the large intestine. Report of a case. Dis Colon Rectum, 31: 900-905, 1988.
9. Yamamoto J, Matsumoto K, Furuya T: Lymphangioma of the ascending colon. J Clin Gastroenterol, 11: 598-599, 1989.
10. Matsuda T, Matsutani T, Tsuchiya Y, Okihama Y, Egami K, Yoshioka M, Maeda S, Onda M: A clinical evaluation of lymphangioma of the large intestine. A case presentation of lymphangioma of the descending colon and a review of 279 Japanese cases. J Nippon Med Sch, 68: 262-265, 2001.
11. Iwakiri Y, Akahoshi K, Hamada S, Chijiiwa Y, Nawata H,Sasaki I: Endoscopic removal of a lymphangioma of the colon: case report of the diagnostic value of an endoscopic ultrasound probe. Endoscopy, 29: S32-33, 1997.
12. Kochman ML, Wiersema MJ, Hawes RH, Canal D, Wiersema L: Preoperative diagnosis of cystic lymphangioma of the colon by endoscopic ultrasound. Gastrointest Endosc, 45:204-206, 1997.
13. Shigematsu A, Iida M, Hatanaka M, Kohrogi N, Matsui T, Fujishima M, Itoh H, Fuchigami T, Iwashita A: Endoscopic diagnosis of lymphangioma of the small intestine. Am J Gastroenterol,83: 1289-1293, 1988.
14. Notaro JR, Masser PA. Annular colon lipoma: a case reportand review of the literature. Surgery 1991; 110: 570-572.
15. Rogy MA, Mirza D, Berlakovich G, Winkelbauer F, Rauhs R. Submucous large-bowel lipomas-presentation and management. An 18-year study. Eur J Surg 1991; 157: 51-55.
16. Radhi JM. Lipoma of the colon: Self Amputation. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1981-1982.
17. Kabaalioglu A, Gelen T, Aktan S, Kesici A, Bircan O, Luleci E. Acute colonic obstruction caused by intussusception and extrusion of a sigmoid lipoma through the anus after barium enema. Abdom Imaging 1997; 22: 389-391.
18. Rodriguez DI, Drehner DM, Beck DE, McCauley CE. Colonic lipoma as a source of massive hemorrhage. Report of acase. Dis Colon Rectum 1990; 33: 977-979.
19. Alkim C, Sasmaz N, Alkim H, Caglikulekci M, Turhan N. Sonographic findings in intussusception caused by a lipoma in the muscular layer of the colon. J Clin Ultrasound 2001; 29:298-301.

20. Ryan J, Martin JE, Pollock DJ. Fatty tumours of the large intestine: A clinicopathological review of 13 cases. Br J Surg, 1989; 76: 793-796
21. Liessi G, Pavanello M, Cesari S, Dell'Antonio C, Avventi P.Large lipomas of the colon: CT and MR findings in threesymptomatic cases. Abdom Imaging 1996; 21: 150-152.
22. Tamura S, Yokoyama Y, Morita T, Tadokoro T, HigashidaniY, Onishi S. "Giant" colon lipoma: What kind of findings are necessary for the indication of endoscopic resection? Am J Gastroenterol 2001; 96: 1944-1946.
23. Chase MP, Yarze JC. "Giant" colon lipoma-to attempt endoscopic resection or not? Am J Gastroenterol 2000; 95: 2143-2144.
24. Bjornsdottir H. Leiomyomatous colonic polyp. Dig Dis Sci 1993; 38:1945-7.
25. CormanML. Less common and tumour like lesions of the colon, rectum and anus. In: Corman ML, editor. Colon and rectal surgery.2nd ed. Philadephia: JB Lipincot 1989:115-7.
26. Morgan NK, Compton C, Talbert M, Gallagher WJ, Wood WC. Benign smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract: a 24-year experience. Ann Surg 1990; 211:63-6.
27. Friedman CJ, Cunnigham WN, Sperling MH. Colonoscopic removal of a colonic leiomyoma. GAstrointest Endosc 1979; 25:107-8.
28. Kawamoto K, Yamada Y, Furukawa N, Utsunomiya T, Haraguchi Y, Mizuguchi M, Oiwa T, Takano H, Masuda K. Endoscopic submucosal tumorectomy for gastro-intestinal submucosal tumors restricted to the submucosa: a new form of endoscopic minimal surgery. Gastrointest Endosc 1997; 46: 311-317.
29. Giovannini M, Bernardini D, Moutardier V, Monges G, Houvenaeghel G, Seitz JF, Derlpero JR. Endoscopic mucosal resection (EMR): results and prognostic factors in 21 patients. Endoscopy 1999; 31: 698-701.
30. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH: Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors – a clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. Mod Pathol 2001; 10:950-1.
31. Chow WH, Kwan WK, Ng WF: Endoscopic removal of Leiomyoma of the colon. HKMJ1997; 3:325-7.

M. CANCERUL DE COLON

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI COLO-RECTAL

DISTRIBUȚIE GEOGRAFICĂ

În țările dezvoltate, industrializate, cu un regim de viață așa-zis „vestic", aproximativ o jumătate din decese sunt cauzate de bolile cardiovasculare şi un sfert de cancer.

Studii recente OMS arată că aproximativ 10 milioane de noi cazuri de cancer sunt raportate în fiecare an. Cancerul colo-rectal reprezintă cel de al 4-lea cancer ca frecvență pe glob, însumând aproximativ 875 000 de noi cazuri pe an (OMS, 2000), ceea ce înseamnă aproximativ 8,5% din numărul total de noi cazuri raportate pe an. Discutând despre acest număr de noi cazuri pe întregul glob, mai putem spune că sexul feminin şi cel masculin sunt afectate în proporție aproximativ egală. Există o tendință anuală de creştere a numărului de cazuri noi începând cu anul 1975 când au fost raportate un număr total de 500 000 de cazuri noi. Acest lucru poate fi explicat fie printr-o creştere reală a numărului de cazuri noi, fie o îmbunătățire a mijloacelor de diagnostic, evidență, sau raportare pe întregul glob [1, 2].

La nivel mondial cancerul colo-rectal reprezintă 9,4% din cancere la sexul masculin şi aproximativ 10,1% la sexul feminin.

Cancerul colo-rectal are o distribuție inegală la nivel mondial. Zonele cu risc crescut sunt reprezentate de SUA, Europa, Australia şi Noua Zeelandă. Țările dezvoltate însumează aproximativ 63% din toate cazurile noi de cancer colo-rectal. Combinând frecvența cazurilor noi în aceste țări dezvoltate care au un regim de viață așa-zis de tip „vestic" , observăm ca procentul de cancer colo-rectal întâlnit la bărbați este de 12,6% şi respectiv 14,1% la femei [2–4].

Estimările de cazuri noi şi decese pentru cancerul colonic şi rectal în SUA pentru anul 2007 sunt:

- Cazuri noi 112 340 (colon) ; 41420 (rect)
- Decese 52 180 (cancer colo-rectal combinat)
- Cancerul colo-rectal a fost responsabil de peste 17 000 de decese în Marea Britanie în 1990 şi peste 19 000 de decese în 1993. Aici este considerat a doua cauză de deces prin cancer, după cancerul bronhopulmonar.

Incidența cancerului colo-rectal este în mare măsură influențată de mediul înconjurător. Acest fapt este demonstrat de studiile asupra imigranților din zone cu o incidență mai mică, spre zone cu incidență crescută a cancerului colo-rectal, fapt care duce la o creştere a incidenței cancerului colo-rectal în prima sau a doua generație sau chiar în cadrul populației care a imigrat. Factorii care influențează nivelul şi viteza cu care se produce creşterea incidenței în cadrul grupului imigrant, sunt reprezentați în primul rând de locația geografică a țării de origine şi a celei de adopție, precum şi durata rezidenței în țara adoptivă. Şi, de asemenea, de gradul de asimilare culturală din țara adoptivă sub aspectul dietei în primul rând, dar şi a celorlalți factori de mediu [2–6].

Exemplele sunt multe, dar semnificative sunt cele care demonstrează o incidență crescută a cancerului colo-rectal printre japonezii sau chinezii imigrați în America, înainte de 1970.

De asemenea, un studiu efectuat pe populația de origine ebraică după locul de naştere ne arată următoarea incidență a cancerului colo-rectal:

- În Israel evrei 18,1/100 000
- În Israel non-evrei 4,6/100 000
- În Europa sau America 22,5/100 000
- În Africa sau Asia 13,2/100 000.

Un alt factor important în incidența cancerului colo-rectal în afară de imigrare, este cel denumit generic cu termenul de urbanizare sau modernizare.

Este dovedit că urbanizarea este un factor asociat unei incidenţe crescute a cancerului colo-rectal. Acest factor este mult mai exprimat pentru sexul masculin decât pentru cel feminin şi mai mult pentru cancerul colonic decât pentru cel rectal [6–8].

Reşedinţa într-un centru urban este un factor de predicţie mai puternic decât este locul naşterii. Riscul de cancer colo-rectal pentru cei care sunt născuţi şi locuiesc în mediu rural este cu 30% mai mic decât pentru cei cu reşedinţă în mediu urban.

Alţi factori de mediu care influenţează incidenţa cancerului colo-rectal sunt cei socio-economici, precum nivelul veniturilor, educaţie, accesul la actul de îngrijire medicală şi calitatea acestuia.

Pentru motive ca acestea cancerul colo-rectal este considerat ca o boală de mediu, factorii de mediu incriminaţi fiind de ordin cultural, social şi bineînţeles dietă şi stil de viaţă. Se apreciază că aproximativ 70–80% din cancerele colo-rectale sunt datorate unor asemenea factori, fapt ce conduce la ideea că este un cancer ai cărui factori pot fi în mare măsură evitaţi.

În ultimii 10–15 ani în Europa se constată o creştere globală a incidenţei cancerului colo-rectal, mai exprimată în ţările estice decât în ţările vestice. Odată cu căderea cortinei de fier şi translarea obiceiurilor alimentare şi a modului de viaţă occidental spre estul Europei, s-a produs şi această modificare în incidenţa cancerului colo-rectal. Ţările europene cu cea mai ridicată incidenţă a cancerului colo-rectal sunt reprezentate în ordinea descrescătoare de Cehia, Ungaria, Slovacia, Germania, Irlanda, Austria, Portugalia, Franţa, Slovacia, Danemarca, Luxemburg, Belgia, UK, Italia, Suedia, Spania, Polonia, Malta, Estonia, Letonia, Finlanda, Lituania, Grecia, Cipru.

Mortalitatea în cancerul colo-rectal este relativ greu de apreciat la nivel mondial datorită imperfecţiunilor de raportare existente îndeosebi în ţările în curs de dezvoltare sau subdezvoltate. Cu aproximaţie, mortalitatea la nivel mondial se situează în jurul valorii de 7–7,5% din toate decesele prin cancer. În anul 1996 valoarea absolută a fost de aproximativ 500 000 de decese prin cancer colo-rectal. Dar, în contrast cu incidenţa, mortalitatea înregistrează o scădere continuă, explicată prin îmbunătăţirea mijloacelor de depistare, diagnostic şi tratament. De asemenea, supravieţuirea la 5 ani este în creştere prin îmbunătăţirea continuă a tratamentului şi depistarea în stadii precoce a cancerului colo-rectal, ea fiind situată la o valoare aproximativă de 50% [6–8].

INCIDENŢA CANCERULUI COLO-RECTAL RAPORTATĂ LA VÂRSTĂ ŞI SEX

Posibilitatea de a dezvolta un cancer colo-rectal de la naştere la vârsta de 70 de ani este de 4%.Incidenţa cea mai crescută a cancerului colo-rectal este în decada de vârstă cuprinsă între 60 şi 69 de ani. Există însă şi cazuri care se întâlnesc la extremele de vârstă. Se apreciază o incidenţă sub vârsta de 40 de ani de aproximativ 6–8% [9–11].

Distribuţia pe sexe este aproximativ egală dacă vorbim de cancerul colo-rectal în ansamblu. Dacă separăm însă cele două tipuri de leziuni, atunci vom avea o incidenţă mai mare a cancerului colonic la sexul feminin şi o incidenţă mai mare a cancerului rectal la sexul masculin.

La vârstele extreme incidenţa este puţin diferită. Dacă la vârstele tinere repartiţia pe sexe este egală atât pentru femei cât şi pentru bărbaţi, fie pentru cancerul colonic fie pentru cancerul rectal, la vârstnici, incidenţa pentru cele două localizări este mai mare la sexul masculin [12–14].

DISTRIBUŢIA ANATOMICĂ A CANCERULUI COLO-RECTAL

În mod tradiţional localizarea colo-rectală a cancerului prezenta o uşoară predominenţă la nivelul rectului faţă de colon. În prezent, există o tendinţă remarcată de diferite studii epidemiologice de modificare a distribuţiei anatomice cunoscute a cancerului colo-rectal cu o translare a numărului mai mare a leziunilor neoplazice spre partea proximală a colonului adică spre dreapta cu un procent care variază de la 4 la 7 %. Unii autori nu acceptă această modificare a distribuţiei anatomice interpretând această modificare ca fiind secundară *screening*-ului şi investigaţiilor specifice mai ample şi mai accesibile.

În Anglia şi Ţara Galilor, spre exemplu, dintr-un număr total de 14 430 de decese secundare cancerului colo-rectal în anul 1978, 10 381 au fost prin cancer de colon şi 6 049 secundare cancerului de rect. Statistici similare au fost raportate din Australia şi SUA [15–17].

În prezent, repartiția pe segmente anatomice la nivelul colonului şi rectului ne arată următoarea distribuție:

- cec şi colon ascendent 18%
- colon transvers (fără cele două flexuri) 9%
- colon descendent 5%
- colon sigmoid 25%
- rect 43%.

La nivelul rectului se apreciază o distribuție omogenă la nivelul celor trei segmente anatomice ale rectului (ampular superior, mijlociu şi inferior).

ETIOPATOGENIA CANCERULUI COLO-RECTAL

ELEMENTE DE EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI COLO-RECTAL

Studiile genetice, epidemiologice şi experimentale sugerează că apariția cancerului colo-rectal este rezultatul interacțiunii complexe dintre factorii de mediu şi susceptibilitatea genetică. Eforturile de identificare a cauzelor şi măsurilor de prevenire au condus la ipoteza că polipii adenomatoşi sunt precursori pentru un mare număr de cancere colo-rectale, iar măsurile de scădere a incidenței polipilor au condus la o scădere a riscului de cancer colo-rectal.

1. cancerul recto-colonic polipos, apărut la nivelul unui polip benign (tubular sau vilos) preexistent;
2. cancerul recto-colonic, non-polipos, carcinomul apărând direct din mucoasa normală (teoriile actuale sugerează că orice tip de cancer colo-rectal are ca leziune preexistentă un polip, fie vilos, fie adenomatos);
3. cancerul recto-colonic, care complică evoluția afecțiunilor inflamatorii nespecifice (recto-colita ulcero-hemoragică şi boala Crohn).

I. Cancerul colo-rectal ereditar

1. CANCERUL COLO-RECTAL EREDITAR POLIPOZIC

a. sindroame ereditare de polipoză adenomatoasă familială

– FAP (FAP atenuată, sindrom Turcot I)

b. sindroame ereditare de hamartomatoză colonică

– sindromul Peutz-Jeghers
– polipoza juvenilă
– sindromul Cowden
– sindromul Ruvalcaba-Myhre-Smith
– sindromul Cronkhite-Canada

c. cancerul colo-rectal discret ereditar

2. CANCERUL COLO-RECTAL EREDITAR NON-POLIPOZIC

– sindromul Lynch I
– sindromul Lynch II
– sindromul Muir-Torre
– sindromul Turcot II

II. Cancerul colo-rectal non-ereditar

1. Cancerul colo-rectal non-polipozic

2. Cancerul colo-rectal polipozic

III. Cancerul colo-rectal asociat bolilor inflamatorii intestinale

– boala Crohn
– rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH)

Cancerul colo-rectal ereditar este o boală genetică ce se desfăşoară ca un proces evolutiv. În accepțiunea sa actuală, termenul de boală genetică defineşte entitățile nosologice, în al căror determinism intervin alterări cantitative şi/sau calitative ale informației genetice. Acest fapt nu reprezintă un criteriu limitativ, deoarece sunt considerate boli genetice şi afecțiunile cauzate de modificări ale

ADN-ului din celulele somatice, dacă acestea sunt permanente şi se transmit de la o generaţie celulară la alta (modificări mutaţionale). În formele sporadice leziunea genetică iniţială apare spontan sau indusă de agenţi din mediu în genomul unei singure celule stem colonice, care dobândeşte, astfel, avantaj proliferativ faţă de celulele înconjurătoare. Se constituie o clonă, adică o populaţie celulară, în care toate celulele au aceeaşi constituţie genomică şi, implicit, aceleaşi anomalii genice. În cadrul acesteia apar noi modificări genetice, fiecare caracteristică unei subclone, care evoluează în detrimentul celei iniţiale – evoluţie clonală. Aceleaşi alterări moleculare pot exista în genomul celulelor germinale, situaţie în care, la descendenţi apar cazuri ereditare de cancer colo-rectal. Studiul molecular şi introducerea metodelor de diagnostic precoce au schimbat într-un mod radical înţelegerea oncogenezei colo-rectale şi au permis individualizarea a numeroase forme etiopatogenice cu probleme particulare de diagnostic şi prevenţie.

ELEMENTE DE CITOGENETICĂ A CANCERULUI COLO-RECTAL EREDITAR

Se consideră că mai mult de 1/3 din genele fiecărui individ se află într-o formă diferită de cea prezentă la majoritatea populaţiei. Acest remarcabil polimorfism genic explică pe de o parte variaţia unor trăsături fizice ale indivizilor „normali”, iar pe de altă parte, abilitatea fiecărui individ de a evita factorii de mediu ce-i pot produce îmbolnăvirea. În principiu, fiecare boală este considerată rezultatul interacţiunii dintre constituţia genetică unică a individului şi acţiunea factorilor de mediu. Bazele moleculare ale individualităţii genetice sunt reprezentate de totalitatea genelor ce formează genomul uman; analiza cromozomilor umani a permis stabilirea „hărţii genomului uman”, ce indică cu precizie locusul genei şi funcţia acesteia. Orice modificare la nivelul acizilor nucleici va avea drept rezultat apariţia unor gene mutante ce se vor exprima clinic la nivel fenotipic. Aceste mutante se vor putea transmite descendenţilor sub formă:

- *Autosomal dominantă* – când afecţiunea se manifestă în starea de heterozigot (o singură alelă mutantă), iar riscul de transmisibilitate este de 50%;
- *Autosomal recesivă* – când afecţiunea se manifestă numai în starea de homozigot.

Atunci când nu se realizează aceste condiţii pentru apariţia bolii, individul rămâne „purtător” al genei mutante sau al unei predispoziţii genetice ce îl face susceptibil pentru apariţia bolii [18, 19].

Multe boli au însă, origine multifactorială, în care elementul princeps este interacţiunea dintre încărcătura genetică şi factorii de mediu. În aceste afecţiuni există o componentă poligenică repre–zentată de o serie de gene care interacţionează de o manieră cumulativă. Un individ care moşteneşte combinaţia acestor gene nu depăşeşte pragul de risc la care componentele de mediu determină gradul de afectare clinică. Deoarece rudele de gradul I ale unui individ afectat au jumătate din genele acestuia, ele prezintă un risc crescut de a dezvolta acelaşi sindrom poligenic. Numărul de gene corespunzătoare unei afecţiuni poligenice nu este exact cunoscut, de aceea este dificil de calculat riscul de transmitere pentru o rudă a unui individ afectat, iar standardele de calcul se bazează pe valori empirice ale riscului care a fost estimat la 5–10% din rudele de gradul I. Mai mult, în contrast cu afecţiunile mendeleene, riscul de recurenţă al afecţiunilor multifactoriale variază de la o familie la alta, iar estimarea sa este influenţată semnificativ de doi factori:

– numărul de persoane afectate existente în familie;
– severitatea bolii la cazul revelator.

Cu cât este mai mare numărul rudelor afectate şi cu cât afecţiunea este mai severă, riscul va fi mai crescut pentru celelalte rude [13,18].

Ipoteza unei componente poligenice în transmiterea bolilor multifactoriale a fost consolidată prin demonstrarea faptului că peste 1/3 din locusurile genetice poartă alele polimorfe, ce reprezintă substratul variaţiei predispoziţiei genetice în interacţiunea cu factorii de mediu înconjurător. Până în prezent, locusurile genetice cel mai clar asociate cu predispoziţia pentru anumite boli sunt cele care constituie *sistemul*

HLA. Deşi genomul uman cuprinde până la 100.000 de gene ce codifică întreaga informaţie umană, marea majoritate a variaţiilor ADN-ului, probabil că nu au efecte fenotipice sau acestea sunt minime, cu toate că ele reprezintă markeri cu utilitate clinică deosebită; se consideră că 60% din populaţie va suferi în cursul vieţii de pe urma bolilor cu determinism genetic, însă de multe ori este dificil de delimitat între individualitatea benignă şi cea cu implicaţii medicale.

Analiza ADN-ului uman, realizată actual prin:

- reacţia de polimerizare în lanţ (PCR)
- reacţia în lanţ a ligazei (LCR)
- *southern blotting* (SB),

permite stabilirea hărţii genomului uman, ce va ajuta la interpretarea clinico-biologică a semnificaţiei fiecărei gene, în special a celor implicate în cancer şi în rezistenţa la infecţia cu HIV. Aceste tehnici sunt utilizate atât pentru detecţia mutaţiilor în ADN-ul constitutiv al tuturor celulelor, cât şi pentru evidenţierea mutaţiilor somatice în celulele maligne. *SB* şi *PCR* sunt utile pentru detectarea alteraţiilor ce afectează oncogenele dominante si recesive: modificări ale unei singure baze în oncogenele dominante şi substituţiile în *codonul 12 al genei K-ras* au fost identificate în cancerul de colon şi cancerul pancreatic.

Oncogenele sunt amplificate în numeroase tumori umane, iar pierderea stării de heterozigot pentru oncogene pe cromozomii 5, 17, 18 a fost demonstrată în cancerul de colon uman [19, 20].

Tehnicile moleculare de astăzi sunt de neînlocuit în analiza alterărilor fundamentale din celulele tumorale, în clasificarea şi stadializarea tumorilor, precum şi în monitorizarea strategiilor terapeutice.

Un studiu retrospectiv publicat în 1994 (Kinzler) a arătat că rudele de gradul I ale bolnavilor cu cancer colo-rectal au un risc dublu, estimat la 12%, faţă de 6% în populaţia generală, iar rudele de gradul II şi III au un risc uşor crescut, estimat la 7–9%.

Majoritatea cancerelor s-au dovedit a avea cariotipuri alterate; carcinoamele, inclusiv cele rectale, prezintă mutaţii cromozomiale specifice, deşi acestea sunt mai dificil de studiat prin tehnici citogenetice convenţionale. Aceste mutaţii, care constituie paşi cruciali în iniţierea şi evoluţia neoplaziilor, sunt de cel puţin 4 tipuri:

1. Translocaţii, care perturbă reglarea locus-urilor implicate în creştere sau produc gene noi, ce afectează creşterea;
2. Deleţii ale locusurilor recesive de control al creşterii, care pot fi transmise pe linie germinală sau pot apărea *de novo* într-o celulă somatică;
3. Recombinarea duce la homozigoţie pentru mutaţii preexistente, ce afectează locusuri de control al creşterii;
4. Amplificarea unui anumit locus facilitează expansiunea populaţiei neoplazice.

BIOMARKERI AI PREDISPOZIŢIEI GENETICE LA CANCER

Sunt considerate **situsurile fragile** *(SF),* care reprezintă zone cromozomiale caracterizate prin următoarele caractere:

1. se prezintă citologic sub forma unor lacune incontrolabile sau a unor discontinuităţi ale filamentelor cromozomiale, care interesează, de regulă, ambele cromatide surori;
2. amplasarea pe cromozomi a zonelor fragile este specifică şi invariabilă;
3. transmiterea la descendenţi se face după modul mendelian codominant cu penetranţă completă;
4. fragilitatea se exprimă prin producerea de fragmente acentrice, cromozomi deletaţi şi configuraţii triradiale.

Semnificaţia patologică majoră a SF rezidă însă din faptul că aceste alterări ale structurii cromozomilor sunt generatoare ale unui risc notabil de dezvoltare a neoplaziilor maligne.

Explicaţia acestui fenomen este fundamentată pe următoarele observaţii:

1. localizarea pe cromozomi a unora dintre punctele de rupere implicate în formarea rearanjărilor neîntâmplătoare din cancere coincide cu a unor SF;
2. la nivelul unor SF sau în imediata lor vecinătate se află oncogene sau gene supre-soare ale creşterii tumorale (antioncogene);
3. la bolnavii cu unele forme de cancere, precum şi la rudele acestora, frecvenţa exprimării unor SF rare este mai înaltă decât în populaţia generală.

În ultimele decade suntem martorii unui enorm progres în înțelegerea bazelor genetice ale cancerului uman. Neoplazia umană are, aproape întotdeauna, origine clonală, însă, pentru ca o celulă să ducă la o tumoră malignă sunt necesare multiple mutații care se transmit pe linie germinală sau somatică [20, 21].

Oncogenele sunt prezente în genomul celulelor neoplazice, în care funcționează imprimând trăsăturile fenotipului malign şi în genomul viruşilor tumorali.

Corespondentele oncogenelor aflate în celulele normale se constituie într-o clasă eterogenă de secvențe de ADN numite oncogene şi a căror funcție se exercită, în principal, în cadrul proceselor de creştere, proliferare şi diferențiere celulară. Consecutiv unor transformări produse în activitatea transcripțională a protooncogenelor, acestea se convertesc în echivalente „maligne" – oncogenele. Trebuie menționat că semnificația actuală a termenului de protooncogenă o depăşeşte pe cea de precursor a oncogenei, îndeplinind importante roluri în desfăşurarea activităților celulare normale, conversia lor în gene tumorale nefiind decât un eveniment accidental.

Protooncogenele celulare reprezintă țintele obişnuite ale evenimentelor endogene sau exogene, iar, uneori, aceleaşi gene pot fi alterate, atât prin agenți carcinogeni, cât şi prin translocație, amplificare sau deleție. Oncogena reprezintă forma anormală, activată a unei protooncogene şi poate să rezide în genomul celular (c-onc) sau în genomul viral (v-onc).

Înțelegerea patogenezei cancerului a fost revoluționată de descoperirea genelor c-onc, care, în celule normale au roluri-cheie în controlul creşterii şi diferențierii celulare; în celulele tumorale genele omologe v-onc au fost găsite transformate, în comparație cu perechile lor celulare normale. Drumul a fost continuat prin identificarea altor gene legate de cancer – *„cancer related genes"* – care a determinat o modificare fundamentală în diagnosticul, stadializarea şi terapia cancerului colo-rectal.

Protooncogenele apar în fiecare din cele 60 de bilioane de celule umane somatice, activarea anormală a acestora facilitând intrarea celulei într-un ciclu de proliferare clonală. Prin contrast, genele supresoare acționează recesiv şi permit evoluția spre cancer când sunt fie inactivate, fie deletate ambele alele [21].

A. Cancerul colo-rectal ereditar (CCRE)

Modelul molecular al tumorigenezei colo-rectale s-a constituit prin disecția moleculară a secvenței „adenom-carcinom". Genele alterate acționează prin trei mecanisme principale:

- Primul implică *protooncogenele*, mutația uneia din cele două alele normale determinând activarea lor în oncogene care produc transformarea celulară.
- Al doilea implică *genele de supresie a creşterii tumorale (GSCT),* denumite şi antioncogene: inactivarea ambelor alele determină creşterea şi proliferarea celulară necontrolată.
- Al treilea mecanism de malignizare constă în *alterarea unor gene „antimutatoare" sau „de stabilitate"*; mutațiile lor conduc la repararea defectuoasă a leziunilor ADN, ceea ce are drept rezultat acumularea unui număr impresionant de mutații în genomul colonocitelor pe cale de transformare (MMR – *mismatch repair genes)*. Secvența „epiteliu normal-adenom-carcinom" necesită acumularea într-o anumită ordine a unor leziuni genice specifice şi, de aceea, se constituie într-un interval mare de timp: 5–10 ani pentru apariția adenoamelor mari şi încă 3–5 ani pentru dobândirea caracterului metastazant [22, 23].

1. Cancerul colo-rectal ereditar polipozic

Studiul comparativ al frecvențelor cu care sunt identificate alterările genice specifice adenoamelor şi carcinoamelor a sugerat existența unei ordini preferențiale de apariție a leziunilor ADN-ului. Studiile epidemiologice indică o incidență a tumorii dependentă de vârstă, care pledează pentru paşi independenți multipli, iar datele citogenetice indică faptul că multe tumori dobândesc alterări cromozomiale odată cu progresia bolii, ceea ce reflectă o evoluție clonală în care sunt selecționate cele mai multe celule maligne.

Sindromul FAP este determinat de aceleaşi gene, dar cu expresie fenotipică diferită; dacă *FAP* reprezintă 1% din toate cancerele colo-rectale, pentru *HNPCC* adevărata incidență este greu de stabilit, datorită suprapunerii acesteia peste cancerul colo-rectal sporadic în unele familii, ceea ce duce la dificultăți de calcul.

Evenimentul inițiator în mucoasa de aspect normal este acelaşi în ambele forme – polipozic şi non-polipozic – şi anume inactivarea prin mutații nonsens ale genei de supresie tumorală *APC* şi sinteza unei proteine *APC* anormale. În celulele colonice normale APC activează o proteinkinază din calea de semnalizare a *oncogenei Wnt 1,* care degradează *b-catenina*, proteina implicată în transducția intracelulară a semnalelor. În celulele maligne, *proteina anormală APC* este inactivă, ceea ce are ca rezultat acumularea intracelulară de b-catenină şi activarea unor factori de transcriere. Consecința finală este exprimarea inadecvată a unor gene țintă, care alterează programele celulare fundamentale – reducerea apoptozei, cu acumularea de celule mutante în epiteliul colonic.

În stadiul de adenom mic apar deleții şi mutații punctiforme ale *GSGT-MCC (mutated in colo-rectal cancer)* şi amplificarea oncogenei c-myc; în 50% dintre adenoamele mari au fost identificate deleții ale genei *K-ras* şi deleția genei *DCC* [21,22]. *Gena DCC* codifică o proteină omologă cu adezinele celulare, astfel încât inactivarea acesteia este răspunzătoare de pierderea adezivității şi implicit de dobândirea capacității de metastazare, modificări întâlnite exclusiv în formele sporadice ale cancerului colo-rectal. *Gena MCC* – localizată pe brațul lung al cromozomului 5 – codifică o proteină a cărei inactivare depresează activitățile de semnalizare şi stimulează consecutiv proliferarea celulară. Perturbarea proliferării celulelor criptelor colonice consecutive acestor alterări este potențial reversibilă, fie spontan, fie terapeutic (sub influența AINS). Dobândirea genotipului malign este precedată în 80% din cazuri de alterări ale *genei p53*; deoarece în majoritatea cazurilor transformarea ireversibilă adenom – carcinom nu pare să necesite existența unui factor de mediu, ea este considerată secundară unui proces mutațional intrinsec adenomului uman. Alterarea *p53* apare ca o etapă limitată a ratei la care se desfăşoară procesul malignizării colo-rectale, deoarece proteina normală *p53* blochează proliferarea aberantă celulară, iar dispariția ei din anumite celule adenomatoase permite selecția evolutivă a acestora, ca urmare a stimulării exagerate, a proliferării şi a dispariției apoptozei. Mutațiile *proteinei p53* reprezintă *cea mai frecventă modificare genetică* întâlnită în cancerele umane.

Argumentele experimentale care confirmă natura de genă supresoare a creşterii tumorale a p53

1. *Gena p53* este capabilă să producă, *in vitro*, reversia fenotipului malign al celulelor umane din cancerele colonice.
2. Mutațiile şi delețiile alelice ale *p53* sunt asociate cu un spectru foarte larg de tumori din diferite organe (colon, esofag, ficat).
3. Predispoziția la sindromul cancerelor familiale Li-Fraumeni se datorează mutațiilor în celulele liniei germinale ale genei *p53*.

Studiile ultimilor ani aduc argumente decisive care arată rolul supresor al *p53,* relevând comportamentul special al genei, care încalcă o serie de reguli ale oncologiei moleculare. În progresiunea fenotipului malign un rol important este atribuit delețiilor genelor supresoare *DCC (75%), DPC4 (25%) şi SMAD2 (7%) din regiunea cromosomială 18q21*; ultimele două codifică proteinele implicate în etapele finale de transducție a semnalelor pe calea *TGF-β (transforming growth factor-β),* ceea ce explică absența efectelor inhibitoare asupra creşterii tumorale ale acestui factor de creştere la unele cancere colo-rectale. Bazele genetice ale procesului de metastazare sunt mai puțin cunoscute, cu implicare mai deosebită fiind *gena nm23*, care inhibă realizarea inadecvată ontogenetic a programului celular de invazivitate, iar diminuarea expresiei sau deleția ei este asociată cu un potențial metastatic ridicat.

Diseminarea cancerului colo-rectal necesită un grup de molecule cu funcții şi structuri diferite, una dintre acestea fiind *antigenul carcinoembrionar (ACE),* o glicoproteină situată pe membrana

apicală a colonocitelor normale implicate în adezivitatea celulară şi în diferenţiere. Sintetizată în exces în celulele tumorale, *ACE* este răspândit pe întreaga suprafaţă membranară şi în spaţiul intercelular, rolul său în metastazare fiind dovedit prin identificarea receptorilor specifici de pe suprafaţa celulelor Kupfer şi a macrofagelor alveolare [23].

Mutaţiile genei p53

Este cea mai frecvent alterată genă în patologia umană, peste jumătate din bolnavii cu neoplazii prezentând modificări ale genei *p53*. Este o genă cu expresie ambivalentă: capacitate de supresie a creşterii tumorale şi capacitate oncogenică. În celulele normale şi în condiţii de mediu gena *p53* nu are roluri biologice detectabile. Spre deosebire de antioncogene, care sunt inactivate prin mutaţii de tipul „pierdere de funcţie", *p53* prezintă şi mutaţii „câştig de funcţie"(care îi conferă potenţial oncogen). Peste 80% dintre mutaţii sunt cu sens greşit, rar întâlnite la alte gene supresoare.

O altă genă descoperită iniţial la şoareci – gena *MIN* (neoplazie intestinală multiplă), are rol în dezvoltarea de adenom la nivelul întregului intestin. O genă similară numită *MIN1* a fost identificată pe cromozomul 1 uman, apărând frecvent alterată în cazul unor tumori cu prognostic sever la om. În plus, studiile sugerează că *ciclooxigenaza 2 (COX2)* are un rol stimulator selectiv al tumorigenezei, ceea ce indică utilizarea inhibitorilor selectivi de *COX2,* ca o nouă grupă de agenţi în terapia profilactică a polipozei şi a cancerului colo-rectal.

2. Cancerul colo-rectal ereditar non-polipozic

În anumite familii cu risc crescut pentru cancer colo-rectal malignitatea nu este asociată cu un număr excesiv de polipi colonici, de aceea termenul de „non-polipozic" se referă la prezenţa unui număr mic de polipi (mai mic de 100), frecvent solitari şi cu aspect macroscopic plat; transformarea malignă a acestora este mai rapidă decât cea a polipilor colo-rectali diagnosticaţi în populaţia generală.

Aproximativ 5–10% din totalul pacienţilor cu cancer colo-rectal fac parte din familii cu cancer colo-rectal non-polipozic ereditar *(HNPCC)*. *Sindromul Lynch I* cuprinde doar pacienţii cu risc crescut de a dezvolta cancer colo-rectal, iar *sindromul Lynch II* pe aceia care asociază şi un risc crescut de apariţie a unor cancere extra-colonice (ovar, endometru). Varietăţi genetice ale *HNPCC* sunt *sindromul Muir-Torre* (manifestarea extracolonică fiind cancerul cutanat) şi *sindromul Turcot II* (asocierea oligopolipozei cu glioblastoame).

Baza genetică a *HNPCC* este constituită în 80% din cazuri de mutaţii ale genelor sistemului „reparării împerecherilor greşite": *hMSH2, hMSH3*, *hMSH6, hMLH1, hPMS1, hPMS2*, cunoscute ca gene de stabilitate sau antimutatoare. Majoritatea bolnavilor cu *HNPCC* prezintă mutaţii ale genelor *hMLH1* şi *hMSH2,* cu menţiunea că mutaţiile *hMSH2* predispun la un risc mai mare de dezvoltare a unui cancer de rinichi, stomac, ovar, ceea ce necesită un program de supraveghere mai strict pentru purtătorii acestor mutaţii [23, 24].

3. Cancerul colo-rectal discret ereditar

Reprezintă o entitate incomplet definită, care include *două tipuri de pacienţi*:

1. membrii unor familii în care au fost diagnosticate adenoame colonice solitare şi tumori maligne recto-colonice, modul de transmitere fiind autosomal dominant. La aceşti pacienţi adenoamele au o evoluţie naturală asemănătoare neoplaziei sporadice, carcinoamele apărând la o vârstă asemănătoare cu cea a populaţiei martor;
2. pacienţii cu cancer colo-rectal tip familial: studii largi prospective au identificat o creştere de 2–3 ori a riscului de cancer colo-rectal la indivizii cu istoric familial pozitiv pentru rudele de gradul I, în absenţa unei transmiteri mendeliene. Riscul este mai mare dacă se consideră persoanele sub 45 de ani (risc relativ 5,37) sau cei cu mai mult de 2 rude cu cancer colo-rectal (risc relativ 2,75). Din totalul cazurilor cu cancer colo-rectal, forma familială reprezintă aproximativ 10% dacă nu se ţine cont de vârstă şi aproximativ 25% din cazuri care sunt diagnosticate sub vârsta de 45 de ani.

B. Cancerul colo-rectal non-ereditar („sporadic")

Reprezintă 70–80% din totalul cancerelor colo-rectale şi se dezvoltă la nivelul polipilor adenomatoşi sau din mucoasa colo-rectală normală.

În etiopatogenia moleculară a cancerului colo-rectal sporadic sunt implicate două mecanisme principale:

1. *Mecanismul pierderii heterozigozității* (LOH – *loss of heterozygosity pathway).*

Adenoamele debutează sub forma unicriptală, evoluând sub aspecte diferite (sesil, pediculat), unele devenind displazice, altele ajungând la cancer. Prin *LOH*, pentru alelele *p53, APC* şi *DCC* se produce conversia spre grade diferite de displazie; studiul genetic al tumorilor a relevat că țesutul peritumoral normal nu prezintă pierderi alelice, însă acestea apar brusc pe nivelul *5q*, la trecerea de la adenom la carcinom, ceea ce ilustrează rolul esențial al alterațiilor genice în progresie tumorală.

Studiile colonoscopice au evidențiat un tip de cancer precoce deprimat superficial, cu incidență puțin cunoscută, în care pot apărea mutații ale genei *K-ras*. În legătură cu mecanismul de apariție al cancerului *de novo* există supoziții ce conduc la ipoteza unor mutații ale p53, fără mutații ale *APC.*

O formă de *CCRNP* non-ereditar este tipul „*subdenivelat/plat",* care apare *de novo* la nivelul mucoasei şi a cărui etiopatogenie este necunoscută. Apare, în special, pe colonul proximal, fiind infiltrant precoce şi având un potențial metastazant ridicat [23–25].

2. *Mecanismul defectului de reparare (Mismatch Repair Pathway* – MMR*)*

Un cancer dezvoltat prin acest mecanism este inițiat printr-o mutație în una din genele de reparare ale ADN-ului. Bolnavii cu *HNPCC* moştenesc o singură alelă defectivă din gena de reparare şi suferă o mutație adițională ce inactivează gena relevantă, urmată de erori de replicare, cunoscute sub numele de instabilitate microsatelită; alterațiile microsatelite produc celule *RER* pozitive ce exprimă pe suprafața lor un receptor anormal pentru factorul de creştere tumoral *bII (TGF–bIIR),* care leagă insuficient *TGFb* – un puternic inhibitor al creşterii tumorale – fapt ce duce la pierderea răspunsului la supresia tumorală; de fapt, este cunoscută incapacitatea celulelor *RER* pozitive de a da naştere tumorilor după introducerea în acestea a unor copii normale de TGF-bIIR.

Celulele *RER*+ pot avea un aspect „displazic" sever (când prezintă 3–5 loci alterați) în *HNPCC* sau moderat în *FAP* şi cancer sporadic, când 85% din celule prezintă 1–2 loci alterați; de asemenea, frecvența mutațiilor genelor *APC, p53* şi *K-ras* în celulele cu *RER* severă este scăzută în *HNPCC*, în timp ce celulele cu *RER* medie prezintă o frecvență mult mai mare (50–75%). Există o diferență definită statistic între pacienții cu *HNPCC RER* pozitivi, care prezintă o importantă rată a delețiilor şi pacienții cu *non-HNPCC RER* pozitivi, la care rata delețiilor este mult scăzută (0% pentru *FAP*, 7% pentru cancerul sporadic).

În afara factorilor ereditari, în cancerul colo-rectal sporadic sunt implicați şi numeroşi **factori etiologici de mediu**; diferențele în incidența cancerului colo-rectal la populații cu regimuri alimentare diferite sau variația riscului cu migrarea populațională constituie argumentele cele mai importante pentru demonstrarea implicării factorilor de mediu. Din perspectiva datelor genetice aceste dovezi sunt de tip indirect, deoarece, până în acest moment nu există argumentul producerii la om, *in vivo*, de alterări genetice sub acțiunea substanțelor [25].

FACTORI DE RISC ÎN CANCERUL COLO-RECTAL

Factorii de risc implicați în etiologia cancerului colo-rectal pot fi împărțiți în două mari categorii; factori familiali ereditari şi factori de mediu sau ai stilului de viață [26].

FACTORII DE MEDIU ŞI STILUL DE VIAȚĂ

Aceştia sunt reprezentați de polipii adenomatoşi bolile inflamatorii ale colonului şi rectului, dietă ca factori de mediu, iar factorii dependenți de stilul de viață sunt reprezentați de consumul de alcool şi fumat, existența unei colecistectomii sau a unei iradieri ca măsură terapeutică în antecedente.

Polipii adenomatoşi

Polipii adenomatoşi tubulari şi adenoviloşi sunt considerați ca leziuni precanceroase. Aceşti polipi care prezintă grade ridicate de displazie sunt cu

mult mai predispuşi să conţină situsuri de transformare malignă. Potenţialul de malignitate al unui polip este determinat de mărimea sa în general peste 1 cm; de prezenţa displaziei de grad înalt; de predominenţa elementelor viloase.

Bolile inflamatorii ale colonului şi rectului

În grupul acesta de afecţiuni ne referim direct în primul rând la rectocolita ulcerohemoragică şi apoi la boala Crohn. Gradul de risc in dezvoltarea unui cancer pe fondul unei afecţiuni inflamatorii rectocolonice din aceste două grupuri este în relaţie directă cu: diagnosticul la vârsta tânără, durata simptomatologiei, gradul de extensie la nivelul mucoasei rectocolonice, descoperirea de situsuri de displazie la nivelul mucoasei sau a pseudopolipilor. Riscul pentru dezvoltarea unui cancer colo-rectal pe fondul unei boli inflamatorii a colonului şi rectului creste cu 4 până la 20 de ori [26, 27].

Dieta

Există factori macroalimentari şi microalimentari care pot să potenţeze sau să inhibe carcinogeneza în cancerul colo-rectal. Procesul biologic complex care duce la carcinogeneza colo-rectală şi în care sunt implicaţi factori alimentari este un proces în trepte în care apar mutagene care pot fie naturale din alimente fie ele sunt rezultatul deteriorării proteinelor alimentare prin procesul de gătire. Un alt rol important în această direcţie o are conversia acizilor biliari de către bacteriile colonice în factori chimici carcinogeni, sau apariţia radicalilor liberi de oxigen şi peroxidarea grăsimilor care pot activa procarcinogenele alimentare [27, 28].

Grăsimile alimentare şi aportul energetic

În studiile experimentale pe animale, aportul caloric crescut, potenţează incidenţa cancerului colo-rectal. Această asociere ridică însă unele întrebări, precum importanţa balanţei energetice între aportul caloric şi activitatea fizică sau importanţa grăsimilor ca macroaliment şi stilul de viaţă. Ipoteza privind dieta bogată în grăsimi animale şi carne (dietă săracă în fibre, fructe şi vegetale) se bazează pe studii epidemiologice corelaţionale privind consumul de grăsimi şi carne *per capita* şi incidenţa cancerului colo-rectal. Implicarea grăsimilor în carcinogeneză este demonstrată de faptul că favorizează multiplicarea florei bacteriene care degradează sărurile biliare în carcinogene.

Este posibil ca numai un component din grăsimi să fie responsabil pentru carcinogeneza colo-rectală. Dar un lucru este cert: că acest lanţ grăsimi animale şi dietă bogată în carne-acizi biliari-bacterii colonice-carcinogene-cancer colo-rectal stă la baza corelaţiei dietă, stil de viaţă occidental-cancer colo-rectal [27].

Fibrele celulozice, fructele, vegetalele

Implicarea dietei sărace în fibre celulozice, fructe şi vegetale în etiologia cancerului colo-rectal a fost documentată de diverse studii care au arătat relaţia directă existentă între dieta bogată în fibre şi vegetale existentă la unele popoare din Africa şi incidenţa scăzută a bolilor colonului precum boala diverticulară, bolile inflamatorii şi cancerul colo-rectal.

Există la ora actuală numeroase studii epidemiologice care arată relaţia inversă între consumul de fibre, vegetale şi fructe şi incidenţa cancerului colo-rectal.

Suportul acestor teorii este faptul că activitatea de protecţie a enzimei arilhidrocarbon hidroxilază care se găseşte în mucoasa colonică a rozătoarelor este amplificată de vegetale. Vegetalele şi în mod deosebit cele cu multe frunze precum varza, broccoli dar şi morcovii sau alte rădăcinoase, conţin o varietate de compuşi fitochimici, precum sulforafan, ditioltione, izotiocianaţi, glucobrasicină care sunt complexe de alkali care vor determina sinteza de compuşi indolici, precum indol-3-carbinol şi metabolitul său 3,3-diindolilmetan care acţionează ca un inductor al citocromului P450, enzimă din faza I de oxidare care vor detoxifia în final carcinogenele [28–30].

Alţi componenţi alimentari

Relaţia cancer colo-rectal şi microelemente a fost sugerată de unele studii care au susţinut că dieta săracă în potasiu şi seleniu creşte incidenţa polipilor şi transformarea lor malignă şi agresivitatea

cancerului colo-rectal. Dieta bogată în zinc şi fluor creşte incidenţa cancerului colo-rectal.

Consumul crescut de alcool şi în special de bere este în relaţie directă cu creşterea incidenţei cancerului colo-rectal şi îndeosebi a celui rectal dar studiile epidemiologice care susţin acest lucru nu au un corespondent în ceea ce priveşte mecanismul de producere al acestui fapt. Există nişte supoziţii care leagă aportul scăzut de folaţi şi metionină întâlnit la consumatorii de alcool şi incidenţa crescută a cancerului colo-rectal.

Calciul se pare că joacă un rol important în carcinogeneza colo-rectală. Se pare că lipsa calciului va face ca celulele mucoasei colonice să se descuameze mai mult şi mai repede şi să prolifereze anarhic pe de o parte. De asemenea, scăderea calciului din dietă va face ca acizii biliari să fie mai puţin legaţi de calciu şi liberi fiind să acţioneze mai intens asupra celulelor mucoasei colonice producând alterări în ADN celular şi transformări neoplazice [31, 32].

Fumatul

Există o asociere relativ modestă între fumat şi incidenţa cancerului colo-rectal. A fost găsită o relaţie între fumat şi incidenţa polipilor colonici adenomatoşi îndeosebi la bărbaţi, la marii fumători, peste 30 de ţigarete zilnic timp de peste 20 de ani.

Colecistectomia şi alte intervenţii chirurgicale în antecedente

Existenţa în antecedente a colecistectomiei şi prezenţa cancerului colo-rectal a fost suspectată încă din 1971 şi documentată de atunci de peste 60 de studii epidemiologice. Există o incidenţă mai crescută a cancerului colonic proximal (colon drept) şi colecistectomie. O explicaţie ipotetică ar fi eliminarea continuă de bilă în tubul digestiv în lipsa rezervorului şi a eliminării ritmice [33–35].

La fel, rezecţiile gastrice mai mult sau mai puţin întinse ar fi în relaţie cu o incidenţă mai crescută a cancerului colo-rectal la aceşti bolnavi. Nu există o explicaţie în acest sens, doar o supoziţie legată tot de modificarea acţiunii acizilor biliari la nivelul tubului digestiv.

De asemenea, derivaţiile uro-digestive de tip uretero-sigmoido-anastomozei ar predispune la apariţia polipilor adenomatoşi după o perioadă de timp mai mare, fiind localizaţi mai ales în vecinătatea anastomozei. Aceşti polipi pot suferi degenerări maligne ulterior [36–38].

Iradierea pelvină

Pacienţii care au fost iradiaţi pelvin ca tratament neoadjuvant pentru un cancer pelvi-abdominal au un risc crescut de dezvoltare a unui alt cancer colo-rectal. Riscul relativ de dezvoltare a unui alt cancer este de 2 până la 3,6. Au fost stabilite ca şi criterii de clasificare a unei tumori ca fiind indusă de iradiere:

- timpul adecvat (peste 10 ani de la iradiere)
- doza de iradiere să fie semnificativă.
- leziunile tisulare adiacente să fie severe (fibroză consecutivă iradierii) [39–41].

ANATOMIA PATOLOGICĂ A CANCERULUI COLO-RECTAL

ASPECTUL MICROSCOPIC. GRADUL DE DIFERENŢIERE CELULARĂ

Marea majoritate, adică aproximativ 90–95% din cancerele colo-rectale sunt adenocarcinoame.

Restul sunt reprezentate de carcinoame scuamoase, adenoscuamoase, limfoame, sarcoame şi tumori carcinoide [42, 43].

Cea mai mare parte a cancerelor colo-rectale sunt tumori moderat sau bine diferenţiate. Aproximativ 20% din adenocarcinoame sunt tumori slab diferenţiate sau nediferenţiate având un prognostic mai prost.

Adenocarcinoamele mai au o caracteristică care permite o altă clasificare a lor şi anume capacitatea de a produce mucină. 10 până la 20% din adenocarcinoamele colo-rectale sunt carcinoame mucinoase sau coloide având capacitatea de a produce abundent mucină. Ele sunt tumori cu un prognostic de supravieţuire la 5 ani redus comparativ cu celelalte tumori care nu produc mucină în exces.

Alţi factori de prognostic nefavorabil sunt invazia vaselor sanguine şi limfatice precum şi absenţa infiltratului de tip inflamator peritumoral sau a infiltratului limfocitar în interiorul tumorii. Ackerman şi Del Regato au arătat că tumorile care

au infiltrat de tip inflamator peritumoral şi infiltrat limfocitar intratumoral metastazează mai rar decât cele care nu au aceste caracteristici. Acest lucru este considerat ca un indicator al răspunsului imun al organismului şi chiar un indicator mai fidel decât gradul de diferenţiere celulară tumorală (Mascarel, Jass).

Această clasificare anatomopatologică pe grade de diferenţiere a fost imaginată prima dată de Broders în 1925 sub forma de carcinom colo-rectal bine diferenţiat, moderat diferenţiat, slab diferenţiat şi nediferenţiat sau anaplastic.

Caracteristica neoplasmului colo-rectal este faptul că gradul de diferenţiere variază chiar la nivelul aceleaşi tumori la nivele diferite de profunzime sau periferie. Astfel anatomopatologul va avea un rol deosebit în stabilirea gradului de diferenţiere bazat în primul rând pe examinarea mai multor secţiuni de la nivelul biopsiei sau a piesei de rezecţie. Grinnell în 1939 şi ulterior Dukes în 1940 imaginează o clasificare în patru grade de diferenţiere care are corespondent în clasificarea Broders şi se bazează pe examenul histopatologic microscopic [43, 44]. Astfel:

– gradul I (Grinell) echivalent cu categoria bine diferenţiat (Broders), cuprinde tumora care la examenul microscopic are caractere ce seamănă cu un adenom dar există o proliferare epitelială activă iar componenta malignă pătrunde dincolo de *muscularis mucosae*.
– gradul II (Grinell) echivalent cu categoria moderat diferenţiat (Broders), celulele tumorale mai bine reprezentate păstrează încă aspectul regulat glandular şi dispoziţia pe un rând sau două în peretele glandei. Nucleii sunt dispuşi bazal cu mitoze neregulate rare.
– gradul III (Grinell) echivalent cu categoria slab diferenţiat sau anaplastic (Broders). Celulele neoplazice sunt dispuse în cercuri, cu două, trei straturi, care abia mai seamănă cu glandele din mucoasa normală sau nu mai seamănă deloc, iar nucleii sunt hipercromi cu mitoze frecvente anarhice [44, 45].

Ultima categorie este reprezentată în clasificarea Grinell de carcinoamele coloide sau mucinoase care sunt complet distincte. Pentru a fi considerate coloide sau mucinoase cancerele colo-rectale trebuie să aibă în componenţă mai mult de 50% celule coloide sau mucinoase.

Tipul şi gradul histologic al carcinoamelor CR: clasificarea OMS

Tipul histologic	**Definiţie**	Grading 1–4	Grading L / H
Adenocarcinom	epiteliu glandular, tubular +/– vilos	1 – 3	L /H
Adenocarcinom mucinos	> 50% mucină extracelular	1 – 3	L / H
Carcinom cu celule în inel cu pecete	> 50% celule „inel cu pecete”	3	H
Carcinom cu celule scuamoase	celule diferenţiate scuamos	1 – 3	L / H
Carcinom adenoscuamos	celularitate mixtă	1 – 3	L / H
Carcinom cu celule mici	diferenţiere neuroendocrină	4	H
Carcinom nediferenţiat	fără elemente de diferenţiere	4	H

Unii anatomopatologi preferă să interpreteze carcinoamele colo-rectale drept cancere cu grad scăzut, moderat, sau crescut de malignitate, lucru care ar corespunde cu clasificările de mai sus [44–46].

Clasificarea OMS reţine doar două grade, sistem care este perfect reproductibil şi corespunde cerinţelor clinice:

- *low-grade*, corespunde G1 şi G2;
- *high-grade*, incluzând G3 şi G4.

Distribuţia acestor grade de diferenţiere pe loturile de pacienţi este diferită de la studiu la studiu datorită în principal a doi factori. Unul este reprezentat de subiectivismul anatomopatologului, iar cel de al doilea este heterogenitatea tumorii.

Supraviețuirea în funcție de gradul histologic al tumorilor

Gradul histologic	Supraviețuirea la 5 ani
Tumori bine diferențiate	72, 0%
Tumori moderat diferențiate	47,5%
Tumori cu diferențiere redusă	25,4%

Aceste grade de diferențiere sunt aproximativ în 20% din cazuri carcinoame bine diferențiate, în 60% din cazuri moderat diferențiate şi în 20% carcinoame slab diferențiate sau nediferențiate.

Spratt şi Spjut au descris o relație directă între aspectul marginilor tumorale la examinarea microscopică şi prognostic. Astfel, tumorile cu margini nete bine definite au un prognostic mai bun decât cele care prezintă margini neregulate care se întrepătrund cu țesutul normal [47, 48].

Descrierea histologică a carcinoamelor trebuie să fie/poate fi completată cu o serie de alți parametri:

- gradul de invazivitate al marginilor tumorale (*expanding* sau bine delimitate *versus* infiltrative difuz);
- prezența inflamației peritumorale;
- prezența de agregate limfoide peritumorale
- prezența reacției stromale fibroblastice (desmoplazie);
- invazia limfaticelor – clasificarea L: L0, invazie limfatică absentă; L1, invazie limfatică prezentă; LX, invazia limfatică nu poate fi evaluată;
- invazia venoasă – clasificarea V: V0, invazie venoasă absentă; V1, invazie venoasă microscopică; V2, invazie venoasă macroscopică; VX, invazia venoasă nu poate fi evaluată; NB: este important să se deosebească afectarea venelor intramurale (submucoasa, musculara proprie) şi venele extramurale, situate dincolo de musculara proprie;
- prezența invaziei spațiilor perineurale.
- tipul reacției limfo-ganglionare, criteriu de evaluare a reacției gazdei la prezența neoplaziei (hiperplazie foliculară, hiperplazie paracorticală sau ambele) [48, 49].

ASPECTUL MACROSCOPIC

Putem încadra cancerul colo-rectal în patru forme anatomopatologice.

- **Forma ulcerativă**. Este vorba de un ulcer cu margini neregulate, reliefate, cu fund burjonat cu detritusuri necrotice, care sângerează uşor la atingerea cu colonoscopul şi care poate ocupa mai mult sau mai puțin din circumferința lumenului intestinal. Este specifică localizărilor tumorale la nivelul colonului drept şi rectului dar poate fi întâlnit oriunde la nivel colo-rectal.
- **Forma vegetantă**. Este formă proliferativă, conopidiformă, polipoidă, care, de asemenea, este întâlnită mai frecvent la nivelul colonului drept. Proemină în lumenul digestiv şi foarte frecvent este întâlnită ca o formă combinată ulcero-vegetantă.
- **Forma inelară**, în virolă sau stenozantă circumferențială este specifică localizărilor tumorale pe partea stângă a colonului şi a joncțiunii colo-rectale. Leziunea pe lângă faptul că este stenozantă prezintă şi ulcerație. Sunt autori care susțin faptul că această formă anatomopatologică ar fi o formă ulcerată care a început ca un ulcer cu caractere maligne şi care a ajuns să se dezvolte circumferențial. Aceste leziuni sunt mai mult sau mai puțin întinse pe lungime. Cele mai înalte sunt mai frecvent localizate pe rect, iar cele mai scurte în lungime sunt pe colon.
- **Forma infiltrativă, difuză**, este o leziune extinsă pe o distanță de 5–10 cm, seamănă cu linita plastică întâlnită la stomac. Nu are aspectul tipic stenozant al leziunilor în virolă, peretele colonului apare îngroşat în zona respectivă, cu modificări ulcerative ale mucoasei cu lumen micşorat dar încă permeabil.

Există o corelație între prognostic şi aspectul anatomopatologic macroscopic. Sunt evidențe că formele proliferative de tip vegetant polipoid au un prognostic mai bun decât leziunile ulcerate sau infiltrative (Grinnell, Coller) [48–50].

ISTORIE NATURALĂ, CĂI DE DISEMINARE

Leziunea inițială (în cancerele colo-rectale) apare cel mai frecvent la nivelul polipilor adenomatoşi sau în glandele epiteliului şi este limitată strict la mucoasă. Acest tip de leziune nu va metastaza pentru că nu există la acest nivel limfatic. Deci adenocarcinomul nu este considerat invaziv atât timp cât nu penetrează *muscularis mucosae* pentru a ajunge în submucoasă.

Evoluția naturală a unui cancer colo-rectal este diferită pe diferitele segmente. Astfel, ea diferă pentru cancerul de colon drept față de cel stâng. Cancerul de unghi splenic şi colon descendent diferă față de cel de sigmoid, sau cancerul de rect diferă de cel de colon, ca evoluție naturală. Acest comportament diferit pe diferite segmente se va traduce printr-o diferență în modalitatea de debut a simptomatologiei dar şi de răspuns la tratamentul multimodal.

Progresia naturală a cancerului colo-rectal poate fi împărțită în trei categorii: invazie locală, diseminare limfatică şi diseminare hematogenă şi încă o cale după unii autori fiind cea prin însămânțare directă sau implantare în cavitatea peritoneală [51, 52].

În 1930, Dukes a lansat teoria conform căreia, metastazarea pe cale limfatică sau hematogenă s-ar produce abia după ce tumora a penetrat întregul perete al colonului sau rectului. Astăzi, ştim că acest lucru nu este adevărat deoarece există tumori în stadii incipiente ca grad de invazie parietală şi care au dat deja metastaze pe cale limfatică sau hematogenă [53].

Invazia locală

Invazia locală, directă porneşte de la nivelul mucoasei, interesează submucoasa, musculatura proprie şi seroasa, putând să evolueze transversal sau longitudinal ascendent sau descendent. Invazia peretelui colo-rectal se produce de regulă transversal şi mai apoi în sens longitudinal. Acest fapt face ca leziunile să devină în evoluție stenozante lucru care se va petrece cu atât mai repede cu cât lumenul natural al segmentului colo-rectal este mai îngust. Această evoluție este totuşi un proces lent. Spre exemplu Miles, în 1926, a arătat că stenoza completă a unui cancer rectal ampular superior datorat unui cancer se va produce după aproximativ 2 ani de evoluție. Această evoluție circumferențială este importantă pentru explorarea anatomopatologică atât pentru segmentele care sunt complet intraperitoneale, pentru aprecierea invaziei seroasei peritoneale şi a organelor vecine dar şi pentru segmentele colorectale care au o porțiune din circumferință sau toată circumferința neacoperită de seroasă. În această situație se vor aprecia marginile circumferențiale libere de tumoră precum şi distanța de la marginea tumorii la marginea circumferențială marcată cu un tuş special de către anatomopatolog [54, 55].

Bazați pe studiile lui Miles din 1926, Quer şi Grinnel, în 1954, au stabilit regula celor „5 cm", care este valabilă mai ales la nivelul rectului şi care spune că pentru a evita recidiva locală, trebuie rezecați cel puțin 5 cm de perete rectal normal macroscopic de sub limita inferioară a tumorii. Astăzi, în condițiile diagnosticului în stadii precoce, această regulă a fost înlocuită de teoria „*close shave*", care susține faptul că este suficientă secțiunea rectului imediat subtumoral. Acest lucru chiar în condițiile actuale date şi a tratamentului multimodal nu este acceptat unanim.

La ora actuală, pe baza studiilor multicentrice, se consideră că evoluția procesului tumoral în planul peretelui, distal, dincolo de 1 cm este o raritate. Se consideră însă ca o limită de siguranță, o rezecție distală la 2 cm de marginea tumorală, vorbind strict de perete şi nu de mezorect, unde s-a observat că pot fi găsite cuiburi de celule tumorale până la 5 cm distal de marginea tumorală. Oricând este posibil, această limită distală de rezecție la nivelul peretelui, este de preferat să fie mai mare [55, 56].

Invazia peretelui colonic sau rectal în plan transversal se va produce atât radial cât şi circumferențial. Tumora apărută la nivelul mucoasei se va dezvolta la acest nivel invadând în continuare submucoasa, musculatura proprie şi seroasa. La acest moment invazia va depăşi planul seroasei peritoneale sau va invada grăsimea pericolonică sau perirectală acolo unde seroasa nu este dispusă circumferențial. Invazia ulterioară va putea interesa elemente anatomice de vecinătate depinzând de localizarea tumorii.

Dezvoltarea radială a tumorii pentru segmentele colonice care sunt ca poziție retroperitoneale poate interesa duodenul, ureterul, rinichiul, mușchiul poas iliac. Aceeaşi tumoră care evoluează radial anterior poate interesa peretele abdominal anterior, ficatul, vezicula biliară, intestinul subțire, stomacul sau organele pelvine.

Dezvoltarea radială a unui cancer de rect situat la nivelul peretelui rectal posterior, poate depăşi în evoluție mezorectul ajungând la fascia Waldeyer care poate frâna evoluția sa dar nu o poate opri. Odată depăşită fascia Waldeyer invazia se va produce în sacrum, coccis, sau plexul sacrat.

Invazia anterioară a unei tumori rectale aflată sub reflecția peritoneală se va produce în prostată, veziculele seminale şi vezica urinară, la bărbat sau istmul, colul uterin, vagin sau vezica urinară la femeie [57, 58].

Invazia pe cale limfatică

Reprezintă calea comună de diseminare în cancerul colo-rectal. Caracterul invaziv se manifestă pe măsură ce tumora creşte intraparietal şi musculara mucoasei este penetrată. Rând pe rând sunt invadate celelalte straturi parietale şi odată cu acestea limfaticele şi vasele de sânge, ceea ce face posibilă diseminarea ganglionară şi la distanță Accesul la vasele limfatice face posibilă metastazarea în ganglionii limfatici. De obicei diseminarea se face pe căi previzibile, în lungul vaselor mari.

Ganglionii limfatici regionali

În această categorie intră atât ganglionii limfatici pericolici şi perirectali, cât şi ganglionii limfatici adiacenți unor vase care supleează anumite segmente ale rectocolonului.

Nu orice mărire de volum a ganglionilor descoperită intraoperator înseamnă neapărat metastază. Se ştie că neoplasmul colo-rectal în mod obişnuit produce o reacție inflamatorie la nivelul ganglionilor limfatici în care drenează. De asemenea, un ganglion de dimensiuni normale aflat într-o stație ganglionară în vecinătatea tumorii poate ascunde o metastază. Aceste două elemente sunt importante pentru chirurg care nu trebuie să considere un caz cu adenopatie voluminoasă drept caz avansat oncologic şi de asemenea pentru anatomopatolog care, chiar în situația unor ganglioni qvasinormali trebuie să îi examineze pentru a nu scăpa vreo metastază. Anatomopatologul trebuie să examineze cât mai mulți ganglioni posibil dar cel puțin 12 în cazul cancerului colo-rectal pentru a putea folosi raportul său în finalizarea stadializării. Întotdeauna în raportul anatomopatologic trebuie menționat numărul ganglionilor găsiți şi examinați [59, 60].

Stațiile ganglionare interesate sunt reprezentate de ganglionii paracolici care sunt localizați în vecinătatea colonului sau rectului, apoi stația ganglionilor intermediari care este reprezentată de ganglionii ataşați pediculilor vasculari principali descendenți din vasele mezenterice superioare şi inferioare. Următoarea stație este interesată în cazul leziunilor avansate oncologic fiind reprezentată de ganglionii paraaortici, interaorticocavi. Pentru clasificarea Dukes este foarte importantă examinarea ganglionului apical care este considerat ganglionul ataşat vasului principal care a fost ligaturat în timpul rezecției. De aceea, anatomopatologul va trebui să examineze ganglionii de pe piesa de rezecție pornind de la nivelul ligaturii aplicate pe vasul principal care poate fi hemoroidala superioară, mezenterica inferioară, ileo-ceco-apendiculara, colica medie, colica stângă.

Stațiile ganglionare sunt parcurse de celulele tumorale în ordinea anatomică descrisă, dar, sunt şi situații când una din aceste stații ganglionare poate fi sărită, spre stația ascendentă. De asemenea, în mod logic metastazele la distanță în ficat, pulmon etc. se vor produce numai după ce stațiile ganglionare limfatice au fost depăşite. Acest lucru s-a dovedit a fi numai parțial adevărat, micrometastaze hepatice oculte pot fi prezente în absența interesării ganglionare limfatice.

Relația între gradul de extensie locală murală a tumorii şi invazia ganglionară este destul de greu de stabilit. Logic este imaginat că, cu cât tumora interesează mai mult din peretele colo-rectal şi a ajuns la seroasă, cu atât mai mult stațiile ganglionare vor fi interesate. S-a dovedit (Jinnay, 1982) că există şi situații în care tumori de mici dimensiuni localizate la nivelul peretelui fără să depăşească seroasa peritoneală, pot da metastaze pe cale limfatică în stațiile ganglionare aferente.

Pentru cancerul de rect, inițial, Miles (1910) a susținut trei căi de diseminare limfatică a cancerului şi anume ascendentă, laterală şi descendentă. Astăzi, pe baza evidențelor clinice considerăm calea ascendentă ca fiind cea importantă, iar cele distală şi laterală excepționale şi îndeosebi în legătură cu cancerele localizate sub reflecția peritoneală [61, 62].

Invazia pe cale sanguină

Reprezintă calea cea mai facilă de eliminare a celulelor tumorale în circulația sanguină şi de formare a metastazelor la distanță. Examinarea piesei de rezecție va indica relația cu sistemul circulator venos şi gradul de penetrare a tumorii în lumenul vascular. Există o relație directă între invazia venoasă, stadializarea Duke's, metastazele hepatice şi supraviețuire (Talbot, 1980, Kotanagi, 1995). Ficatul este locul cel mai frecvent în care sunt descoperite metastazele cancerului colo-rectal. Dar trebuie specificat şi faptul că există metastaze hepatice în absența invaziei venoase. Invazia venoasă intramurală este găsită în aproximativ 50% din specimenele rezecate de cancer colo-rectal (Tsuchiya, 1995). Cu mult mai severă este semnificația invaziei venelor extra-murale, prezentă în 35 % din cazuri şi care face posibilă metastazarea la distanță pe cale hemato-genă. Ficatul este considerat ca primul filtru capilar pentru embolii tumorali care circulă prin torentul sanguin portal, sistem care reprezintă drenajul principal pentru colon în întregime şi pentru 2/3 superioare ale rectului. Rectul inferior are un sistem dual de drenaj sanguin în circulația portală şi în circulația generală prin sistemul cav. Există şi o alte cale de comunicare între sistemul port şi cel general la nivelul venelor vertebrale lombare, cunoscut ca sistemul Batson [64–66].

Metastazele cancerului colo-rectal diseminate pe cale hematogenă pot fi găsite în afara ficatului, locul cel mai frecvent, în pulmon, oase, creier, glande suprarenale etc.

Tabelul 47.2

Clasificarea stadială Dukes în cancerul rectal (1932)

Categoria	Descrierea
A	Tumora limitată la perete, fără extensie perirectală sau metastaze ganglionare
B	Tumora infiltrează țesuturile perirectale Fără metastaze ganglionare
C	Metastaze în ganglionii regionali

Tabelul 47.3

Sistemul de stadializare clinicopatologică australian [71]

Stadiul	Substadiul	Extensia bolii
A	A1 A2 A3	mucoasa, submucoasa, musculara proprie
B	B1 B2	dincolo de musculara proprie, invazia suprafeței seroase
C	C1 C2	ganglion/ganglioni invadați, ganglion apical invadat
D (incurabil)	D1 D2	margine de excizie pozitivă metastaze la distanță

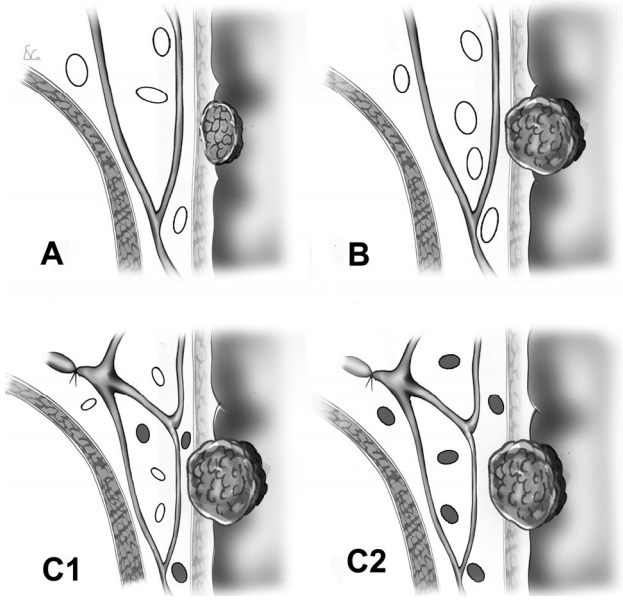


Figura 47.43. Clasificarea Clasificarea Dukes modificată Astler-Coller.

Calea de implantare intra- şi extralumenală

Se produce prin exfolierea celulelor tumorale şi implantarea lor ulterioară. Exfolierea şi implantarea intralumenală se poate produce în timpul manipulării intraoperatorii şi poate da naştere recidivelor la nivelul oricărei suprafeţe crude create chirurgical, precum la nivelul liniei de anastomoză, la nivelul inciziei abdominale sau la locul de poziţionare a trocarelor în cazul chirurgiei minim invazive. Exfolierea şi implantarea în cavitatea peritoneală se produce atunci când tumora a ajuns la nivelul seroasei şi o depăşeşte. Ea va duce la apariţia tumorilor Krukenberg de la nivelul ovarelor, sau chiar la apariţia carcinomatozei peritoneale. Carcinomatoza peritoneală ca incidenţă, este mai rar întâlnită în cazul cancerului colo-rectal decât în cancere ale tubului digestiv superior sau din sfera genitală la femeie [67, 68].

STADIALIZAREA CANCERULUI COLO-RECTAL

Stadializarea este un proces important care permite aprecierea gradului de evoluţie locală şi sistemică a diferitelor forme de cancer. Ea permite stabilirea cât mai exactă a tratamentului complex multimodal al cancerului colo-rectal.

Cuthbert Dukes a oferit în 1930 prima clasificare patologică. În anii imediat următori clasificarea a fost în repetate rânduri modificată pentru a corespunde nivelului cunoştinţelor acumulate pe parcurs.

Sistemul Dukes' ţinea cont de doi parametri, profunzimea infiltrării tumorale şi prezenţa ganglionilor metastazaţi. Clasificarea este simplă, uşor de memorat şi utilizat [68, 69].

Clasificarea a fost perfecţionată în anul 1936 prin nuanţarea stadiului C. Au fost introduse subgrupele C1/C2, în funcţie de absenţa sau prezenţa metastăzării ganglionilor apicali. Se face astfel referinţă la prognosticul rezervat al cazurilor cu ganglioni reziduali apicali după amputaţia abdomino-perineală.

Modificările semnificative au fost aduse de Kirklin, în 1949 şi Astler-Coller, în 1954. În aceste clasificări, grupa A se referă la cancerele intramucoase, grupa B era raportată în funcţie de gradul penetrării tumorale, iar grupa C marca asocierea cu metastazarea ganglionară.

Astfel, în clasificarea Kirklin, grupa B din clasificarea Dukes a fost subdivizată în B1, tumori care ajung până în musculara proprie şi B2, tumori care penetrează toată grosimea peretelui, ajungând în ţesutul perirectal. Apare astfel nuanţarea prognosticului în funcţie de gradul de penetrare al peretelui rectal [70, 71].

Astler-Coller, în 1954, adaugă subdiviziuni grupei C, în funcţie de profunzimea invaziei primi-

tive, C1 tumora limitată la grosimea peretelui rectal, C2 invazia țesuturilor perirectale, în ambele ambele subgrupe fiind prezentă afectarea ganglionară.

CLASIFICAREA DUKES MODIFICATĂ ASTLER-COLLER

Stadiul A – include tumori dezvoltate la nivelul peretelui intern al colonului şi rectului, (>90% supraviețuire la 5 ani).

Stadiul B1 – include tumori care au invadat muscularis propria colonică sau rectală fără a o penetra (85% supraviețuire la 5 ani).

Stadiul B2 – tumora a infiltrat şi penetrat muscularis mucosa a peretelui colonic sau rectal dar nu s-a extins la nivelul ggl limfatici (70–85% supraviețuire la 5 ani).

Stadiul C1 – include tumori care au invadat ggl-limfatici locali fără implicarea ggl.apicali.

Stadiul C2 – invazie ganglionară locală şi ggl. apicali (30–60% supraviețuire la 5 ani).

Stadiul D – include tumori care au metastazat la distanță (ficat, plămân, os) (5% supraviețuire la 5 ani).

O încercare de instituire a clasificărilor clinico-patologice este sistemul australian de stadializare.

CLASIFICAREA TNM

Clasificarea TNM este un sistem de stadializare recomandat de *American Joint Commission on Cancer*.

- **„T”** este utilizat pentru a descrie mărimea şi extensia tumorii primare.
  - se descriu 5 grade (0-4) în stadializarea T. Cu cât gradul este mai mare cu atât afectarea în profunzime a peretelui intestinal este mai mare.

Tis caracterizează o tumoră localizată intraepitelial sau la nivelul laminei proprii (*in situ*).

- **„N”** este utilizat pentru a descrie dacă ggl limfatici sunt invadați tumoral şi numărul ggl afectați.
  - N0, fără ggl. limfatici afectați
  - N1, 1–3 ggl limfatici afectați
  - N2-3, mai mult de 3 ggl limfatici sunt afectați.
- **„M”** este utilizat pentru a descrie dacă neoplazia a metastazat la distanță.
  - M0, nu există metastaze
  - M1, prezența metastazelor la distanță.

GANGLIONII LIMFATICI REGIONALI

În această categorie intră ganglionii limfatici pericolici şi perirectali, cât şi ganglionii limfatici adiacenți unor vase care supleează anumite segmente ale rectocolonului [72, 73].

Tabelul 47. 4

Ganglionii limfatici regionali

Apendice	Ganglioni ileocolici
Cec	Ganglioni ileocolici şi colici drepți
Colon ascendent	Ganglioni ileocolici, colici drepți şi mijlocii
Unghiul hepatic	Ganglioni colici mijlocii şi drepți
Colonul transvers	Ganglioni colici drepți, mijlocii, stângi, ganglioni mezenterici inferiori
Unghiul splenic	Ganglioni colici mijlocii, stângi, ganglioni mezenterici inferiori
Colonul descendent	Ganglioni colici mijlocii, stângi, ganglioni mezenterici inferior
Sigmoid	Ganglioni colici stângi, ganglioni rectali superiori(hemoroidali) şi mezenterici inferiori
Rectosigmoid	Ganglioni rectali superiori (hemoroidali), sigmoidieni, mezenterici inferiori, ggl.
Rect	perirectali, laterali sacrați, presacrați, iliaci interni, promonto-sacrali.
Ganglionii care însoțesc arterele sigmoidiene sunt considerați pericolici. În grupa ganglionilor perirectali sunt incluşi ganglionii mesorectului (pararectali), sacrați laterali, presacrați, sacrați ai promontoriului (Gerota), rectali mijlocii (hemoroidali), şi rectali inferiori (hemoroidali). Metastazele în ganglionii iliaci externi sau iliaci comuni sunt clasificate ca metastaze la distanță.	

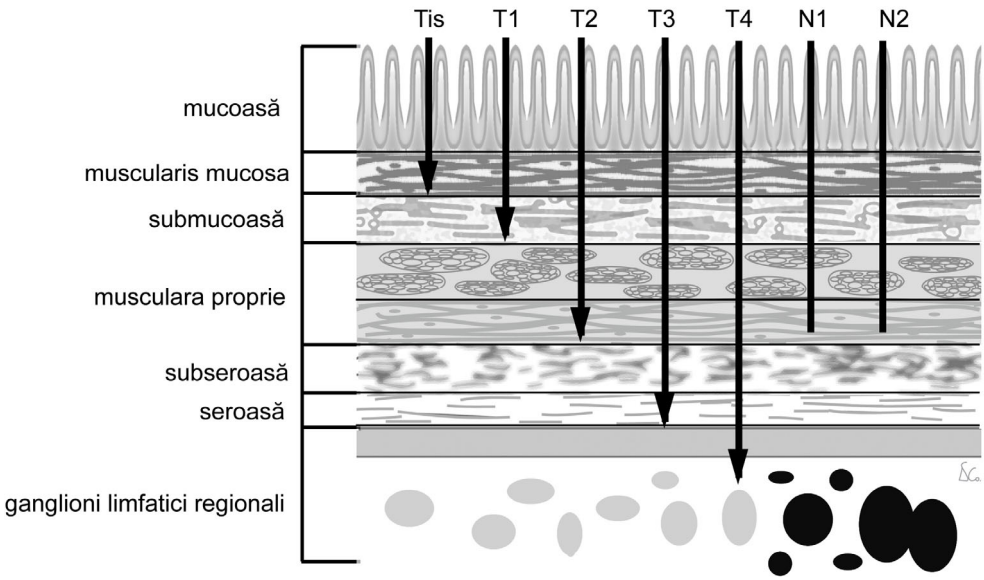


Figura 47.44. Stadializarea TNM a cancerului colonic.

Tabelul 47.5

Stadializarea UICC-AJCC a cancerului colo-rectal

Tumora primară	Tx	Tumora primară nu poate fi evaluată
	T0	Nu se evidențiază tumoră primară
	Tis	Carcinom *in situ*
	T1	Tumora invadează submucoasa
	T2	Tumora invadează muscularis propria
	T3	Tumora depăşeşte muscularis propria şi invadează subseroasa sau țesuturile perirectale ale rectului subperitoneal
	T4	Tumora invadează organele din vecinătate
Ganglionii regionali	Nx	Ganglionii regionali nu pot fi evaluați
	No	Fără metastaze în/ale /la nivelul ganglionilor regionali
	N1	Metastaze prezente în 1 până la 3 ganglioni regionali
	N2	Metastaze prezente în 4 sau mai mulți ganglioni perirectali
	N3	Metastaze în fiecare ganglion de-a lungul unui ax vascular
Metastaze la distanță	Mx	Prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată
	Mo	Fără metastaze la distanță
	M1	Metastaze la distanță prezente

Tabelul 47.6

Grupele de stadializare a cancerului colo-rectal [72]

Stadiul	**Grupele**			**Supraviețuire la 5 ani**
Stadiul 0	Tis	N0	M0	>95 %
Stadiul I	T1	N0	M0	75–100 %
	T2	N0	M0	
Stadiul II	T3	N0	M0	50–75 %
	T4	N0	M0	
Stadiul III	Tis-4	N1	M0	30–50 %
	Tis-4	N2, N3	M0	
Stadiul IV	Tis-4	N0-3	M1	< 10 %

Tabelul 47.7

Stadializarea comparativă a cancerului colo-rectal

UICC/TNM	**Clasificarea Dukes modificată**
Stadiul 0	Carcinom *in situ*
Stadiul I	Tumora invadează submucoasa (T1) Tumora invadeză muscularis propria (T2) Fără afectare ggl, fără metastaze la distanță Tumora invadează și depășește muscularis propria (T3)
Stadiul II	Tumora invadează alte organe (T4) Fără afectare ggl, fără metastaze la distanță 1–3 ggl limfatici regionali afectați – orice T (N1)
Stadiul III	4 sau mai multi ggl regionali implicati (N2) **Fără metastaze la distanță, orice T**
Stadiul IV	Metastaze la distanță (M1) **Orice T si orice N**

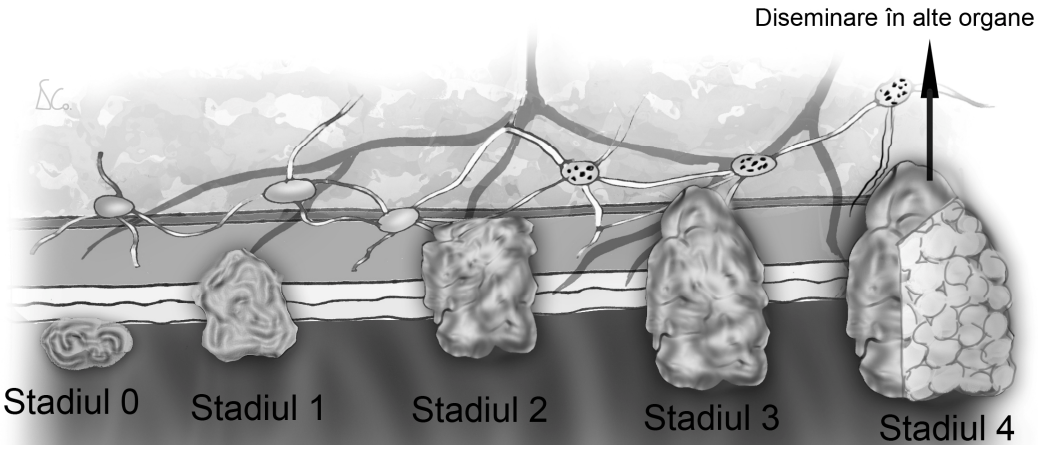


Figura 47.44. Evoluția anatomo-patologică a unei leziuni cariokinetice colonice.

Tabelul 47.8

Stadializare comparativă a cancerului colonic

TNM	**Dukes modificat Astler- Coller** **Descriere**	
T1N0M0	A	Limitat la submucoasă
T2NOM0	B1	Limitat la muscularis propria
T3N0M0	B2	Extensie transmurală
T2N1M0	C1	T2 ggl afectați macroscopic la nivelul a. mezenterice inferoare
T3 N1M0	C2	T3, ggl afectați macroscopic la nivelul a. mezenterice inferioare
T4	C2	Invazia organelor adiacente
Orice T, M1	D	Prezența metastazelor la distanță

CATEGORIILE pTNM

p – clasificare TNM anatomo-patologică; pT – implică rezecţia tumorii primare sau biopsierea adecvată pentru evaluarea categoriei pT ; pN – implică îndepărtarea adecvată a ggl. limfatici pentru a se valida metastazarea ggl; pM - implică examinarea microscopică a leziunilor secundare situate la distanţă.

Tumora primară (T)

- pTx – tumora primară nu poate fi evaluată
- pT0 – tumora primară nu poate fi evidenţiată
- Tis – carcinom *in si*tu – localizare intra–epitelială sau invazie a laminei propria
- T1 – tumora invadează submucoasa
- T2 – tumora invadează muscularis propria
- T3 – tumora invadează muscularis propria până în subseroasă sau în ţesutul perirectal
- T4 – tumora invadează direct alte organe sau structuri.

SUBCLASIFICARE (OPŢIONALĂ) A T3, T4

- T3a – invazie minimă: invazie a mai puţin de 1 mm dincolo de muscularis propria
- T3b – invazie uşoară: invazie de 1–5 mm dincolo de muscularis propria
- T3c – invazie moderată: invazie mai mare de 5–15 mm dincolo de marginea muscularis propria
- T3d – invazie extinsă: invazie mai mare de 15 mm dincolo de marginea muscularis propria
- T4a – invazie directă a altor organe
- T4b – invazie şi sau perforare a peritoneului visceral
- Invazia sfincterului anal extern – T3
- Invazia m. levator anal – T4.

GRUPURI ggl. REGIONALE (N)

pNx – ggl. limfatici regionali nu pot fi evaluaţi; pN0 – nu există metastaze în ggl limfatici regionali; pN1 – metastaze prezente în 1–3 ggl limfatici; pN2 – metastaze în 4 sau mai mulţi ggl. limfatici. E necesar a fi examinaţi minim 12, dacă sunt negativi reprezintă factor de prognostic favorabil.

METASTAZAREA LA DISTANŢĂ

pMx – metastazele la distanţă nu pot fi evaluate; pM0 – nu există metastaze la distanţă; pM1 – prezenţa metastazelor la distanţă.

CAZURI SPECIALE

Există o serie de însemne care constituie un limbaj comun în cazul cancerului colo-rectal.

- „m” – prezenţa a multiple tumori primare într-un singur situs
- „y” – stadializarea urmează unei terapii multimodale, preoperatorii
- „r” – indică recurenţa tumorală după o perioadă „free of cancer”
- „a” – stadiul TNM determinat la autopsie.

TUMORA REZIDUALĂ (R)

Reprezintă aprecierea gradului de rezecabilitate în limite oncologice sau nu, radical sau paliativ.

- Rx – prezenţa reziduului tumoral nu poate fi evaluată
- R0 – fără reziduu tumoral
- R1 – tumoră reziduală- microscopic
- R2 – tumoră reziduală macroscopic.

INVAZIA VASELOR LIMFATICE (L)

- Lx – invazia vaselor limfatice nu poate fi evaluată
- L0 – fără invazie a vaselor limfatice
- L1 – invazie vaselor limfatice este prezentă.

INVAZIA VENOASĂ (V)

- Vx – invazia venoasă nu poate fi evaluată
- V0 – fără invazie venoasă
- V1 – invazie venoasă microscopică
- V2 – invazie venoasă macroscopică. Dacă există trebuie menţionată, iar invazia venelor extramurale este un indicator independent al prognosticului nefavorabil fiind un marker al apariţiei metastazelor hepatice.

Specimenele operatorii trebuie să ajungă în laboratorul de anatomie patologică cât mai repede după prelevare şi să fie deschise prin capătul terminal dar nu transtumoral [87, 88]. Marginile peritoneale sau/şi circumferenţiale sunt marcate cu cerneală iar intestinul este marcat şi fixat pentru cel puţin 48 de ore [74, 75]. Tumora este examinată efectuându-se secţiuni transversale seriate fine (5 mm) pentru a permite evaluarea

optimă a profunzimii invaziei şi a marginilor. Standardul anatomopatologic este de 4 blocuri tumorale care trebuie să fie examinate microscopic. Grăsimea peritumorală trebuie disecată cu atenţie pentru evidenţierea tuturor ggl. limfatici [76–79].

Configuraţia tumorală trebuie apreciată corect de anatomopatolog, toate datele obţinute vor facilita aprecierea prognosticului şi recomandarea unui tratament adjuvant sau nu. Astfel tumorile pot fi exofitice având un prognostic mai favorabil comparativ cu celelalte tipuri tumorale (pedunculate sau sesile). Sau pot fi tumori endofitice (ulcerative), tumori difuz infiltrative (*linitis plastica*) sau circumferenţiale.

Evaluarea marginilor tumorale reprezintă un lucru important. Marginile macroscopice tumorale ar trebui marcate cu cerneală, ele trebuie să fie descrise ca – proximale, distale şi circumferenţiale (radiale) [80–82].

Marginile radiale reprezintă marginea de ţesut moale adventicial din imediata apropiere a zonei celei mai profunde de penetrare tumorale. Examinarea microscopică trebuie să definească imposibilitatea determinării limitei frontului de invazie şi/sau imposibilitatea diferenţierii ţesutului gazdă de ţesutul tumoral.

In cazul rectului subperitoneal, marginea circumferenţială pozitivă creşte de 3,5 ori riscul recurenţei şi de 2 ori riscul de deces. Marginea circumferenţială este considerată pozitivă dacă tumora este localizată la 1 mm sau mai puţin de marginea marcată cu cerneală [83–86].

SEMNE CLINICE ÎN CANCERUL DE COLON NECOMPLICAT

Tabloul clinic precum şi explorările în scop diagnostic vor fi diferite în funcţie de o serie de factori: localizarea procesului tumoral, tipul anatomopatologic macroscopic, precum şi de momentul evolutiv al tumorii respectiv complicat sau necomplicat. Practic vorbim de două mari categorii de diagnostic: cancer de colon complicat şi necomplicat cu localizările respective. La aceste categorii putem adăuga o a treia categorie, respectiv cancerul de colon asimptomatic, descoperit prin mijloace de *screening* populaţional acolo unde este cazul [88, 89].

DIAGNOSTIC CLINIC

Tulburările de tranzit

Tulburările de tranzit intestinal manifestate prin diaree sau constipaţie sau mai caracteristic prin alternanţe de constipaţie şi diaree, nu sunt un semn constant dar sunt precoce şi caracteristice. Ceea ce trebuie să atragă atenţia, este o modificare de comportament în ceea ce priveşte tranzitul intestinal care apare într-un anumit context, este continuă şi apare la o persoană care anterior prezenta un tranzit normal. Altfel există persoane care au un tranzit accelerat sau vârstnici care au un grad mai mare sau mai mic de constipaţie şi acest lucru nu înseamnă neapărat prezenţa unui cancer colonic. Constipaţia poate fi datorată unei leziuni stenozante localizate pe colonul stâng şi intermitent poate fi înlocuită de diaree ca urmare a proceselor fermentative produse deasupra zonei de stenoză sau datorită abuzului de laxative administrate cu intenţia de a rezolva constipaţia. Diareea apărută brusc şi constantă, poate fi datorată unei leziuni de la nivelul colonului ascendent care interesează valvula ileocecală pe care o face incompetentă [90].

Durerile abdominale

Pot fi descrise în două moduri. Durerea cu caracter colicativ localizată pe proiecţia colonului care semnifică o leziune cu caracter stenozant care poate produce un sindrom subocluziv sau ocluziv. Atunci când sunt localizate pe topografia colonului stâng sau a colonului sigmoid şi sunt însoţite de zgomote hidroaerice de filtraţie, urmate la scurt timp de emisia unui debaclu diareic, durerile sunt descrise semiologic ca sindrom Konig. Sau durerea poate fi continuă, persistentă, senzaţie de jenă dureroasă sau de tensiune dureroasă ceea ce sugerează o leziune care interesează peritoneul parietal sau o structură de vecinătate deci poate fi o leziune local avansată.

Hemoragia

Poate fi ocultă când va fi detectată prin reacţiile de laborator specifice sau poate fi decelabilă vizual. Cancerul de colon rar va produce o hemoragie digestivă inferioară severă

care să pună viața în pericol prin abundența sa. Cel mai frecvent va fi o sângerare continuă cronică accentuată de bolul fecal şi care în timp poate produce o anemie severă. Acest lucru este specific cancerului de colon drept care este un cancer exofitic, vegetant. Cu cât leziunile sunt mai proximale cu atât sângele va avea o culoare mai închisă datorită transformărilor pe care le suferă în lumenul intestinal iar atunci când sângerarea este mai abundentă va fi denumită hamatochezie. Cu cât leziunile sunt mai distale cu atât sângele este de culoare mai deschisă îmbrăcând aspectul rectoragiei clasice care poate fi confundată cu sângerarea din hemoroizii complicați. În cancerul de colon însă, sângele mai închis sau mai deschis la culoare va fi amestecat în scaun, spre deosebire de rectoragiile caracteristice patologiei rectoanale, unde sângele coafează scaunul la finalul lui [90, 91].

Eliminarea de mucus în scaun

Este un semn comun. Mucusul eliminat este amestecat cu scaunul sau este ca un debaclu în afara eliminării fecalelor. În tumorile viloase foarte voluminoase eliminarea de mucus este semnificativă putând determina pierderi importante de potasiu şi hipopotasemie.

Tumora palpabilă

Extrem de rar poate constitui simptomul de debut, când pacientul decelează prezența unei formațiuni tumorale în lipsa oricărui alt simptom care ar duce spre o suferință colonică. Sau aceasta este decelată de clinician, la examenul clinic.

Poziția acestei formațiuni tumorale depinde de segmentul de colon interesat, de exemplu o leziune cecală este localizată în fosa iliacă dreaptă, o leziune de colon transvers este situată în epigastru etc. Mobilitatea sau fixitatea acestei formațiuni tumorale depinde de mobilitatea anatomică a segmentului colonic dar şi de gradul de invazie locală. Segmentele mobile sunt reprezentate de colonul transvers şi de sigmoid.

Semne generale

Există o serie de semne legate de pierderea cronică de sânge la nivelul tumorii, semne legate de evoluția naturală anatomică a tumorii dar şi semne legate de termenul generic de sindrom paraneoplazic. Astfel, vom întâlni alterarea progresivă a stării generale, astenie , adinamie, scădere ponderală, scădere a apetitului, paloare, dispnee, tahicardie. Febra este legată de un proces inflamator supurativ peritumoral, sau de necroza tumorală întâlnită mai ales pentru localizările drepte. Evoluția naturală a tumorii va produce cel puțin la nivelul său într-o zonă ulcerată necrozată o exacerbare a florei microbiene cu apariția la nivelul țesuturilor din vecinătate a unui proces inflamator care va exacerba durerea locală, va mări dimensiunea formațiunii tumorale palpabile şi va produce febră. Evoluția tumorii prin progresia locală poate determina acutizarea simptomatologiei la nivelul colonului ca de exemplu cea legată de perforație, hemoragie şi subocluzie-ocluzie, sau apariția suferinței de organ din partea altor organe cu care tumora vine în contact şi pe care le afectează funcțional. Cel mai frecvent apar semne de suferință urinară date de compresiunea unui ureter cu ureterohidronefroză sau de invazia vezicală care poate determina hematurie, disurie, polakiurie, sau chiar pneumaturie şi fecalurie. Alte organe care pot fi invadate de procesul tumoral depind de localizarea tumorii şi pot fi stomacul cu dezvoltarea unei fistule gastrocolice. Fistula gastrocolică se va manifesta prin diarei incoercibile cu alimente nedigerate, *fetor oris*, dureri abdominale şi scădere ponderală rapidă şi însemnată. Invazia duodenului va determina semne clinice de ocluzie înaltă cu vărsături frecvente şi deshidratare rapidă sau odată cu apariția fistulei coloduodenale o simptomatologie similară cu cea descrisă la fistula gastrocolică [92, 93].

Simptome şi semne clinice legate de prezența metastazelor

Există şi cazuri rare în care tumora colonică primară rămâne mută clinic, dar pacientul se prezintă cu simptomatologie legată de existența leziunilor secundare. Astfel, putem întâlni icter, hepatomegalie, dureri osoase şi fracturi patologice, semne neurologice diferite, tromboflebite migratorii, semne respiratorii datorate leziunilor secundare pulmonare, ascită sau leziuni de tip tumori Krukenberg localizate pe ovare, metastaze cutanate [94].

SEMNE CLINICE ALE CANCERULUI DE COLON ÎN FUNCȚIE DE LOCALIZARE

Există deosebiri semnificative între formele clinice ale cancerului de colon în funcție de localizarea acestuia.

CANCERUL DE CECOASCENDENT

Cancerele localizate la acest nivel sunt forme anatomopatologice vegetante conopidiforme, voluminoase, sângeră uşor la atingere. Ele se dezvoltă într-un segment colonic care obişnuit are calibrul cel mai mare, are un conținut asemănător cu cel ileal adică fluid şi o floră microbiană care este predominant de fermentație. Dintre semnele clinice tulburările de tranzit pot lipsi sau sunt dominate de diaree refractară la tratament, pierderea de sânge este continuă, în cantitate mică ceea ce va duce la apariția anemiei. Aceşti bolnavi ajung să fie mari anemici, este caracteristică corespondența între cancerul de colon drept şi anemia hipocromă feriprivă. Durerea apare mai mult ca o senzație de jenă, tensiune dureroasă localizată în flanc, fosa iliacă dreaptă, ea devine mai intensă odată cu invazia parietală. Poate fi asociat un sindrom dispeptic manifestat prin flatulență, zgomote intestinale, grețuri. În marea majoritate a cazurilor semnele generale sunt cele care domină tabloul clinic în primul rând datorită anemiei secundare. Ele sunt: paloare, astenie, adinamie, fatigabilitate, amețeli, dispnee de efort, palpitații. Depistarea tumorii în stadiul local avansat poate să însemne invazia în duodenul II, ureter cu ureterohidronefroză sau invazie parietală.

CANCERUL DE COLON TRANSVERS

Este relativ rar ca localizare. Prin micşorarea lumenului la acest nivel în mod normal, semnele clinice sunt dominate de tulburările de tranzit intestinal. Clinic, tumora este palpabilă precoce şi ceea ce o caracterizează este gradul crescut de mobilitate, colonul transvers fiind un segment colonic mobil. În stadiile avansate putem ajunge la complicații din care cea mai frecventă este ocluzia intestinală, cancerele localizate la acest nivel obişnuit sunt cancere în virolă. Invazia locală şi vecinătatea cu stomacul pot duce la apariția fistulei gastrocolice, cu apariția vărsăturilor fecaloide şi a eructațiilor fetide.

CANCERUL DE COLON STÂNG

Colonul stâng este segmentul colonic care are lumenul mult diminuat comparativ cu cel drept, are conținutul mai solid iar flora microbiană este predominant de putrefacție. Cancerele sunt, de regulă, cancere în virolă care ajung repede la obstrucție completă. Semnul clinic predominant este reprezentat de tulburările de tranzit, cu constipație care se instalează progresiv. Scaunele pot avea şi mucus sau sânge care apare amestecat în scaun. Durerile au caracter colicativ şi pot să îmbrace aspectul de sindrom König. Tumora este palpabilă numai în situația localizărilor pe colonul sigmoid care fiind un segment mobil poate deruta examinatorul prin poziția sa. Anemia este rar întâlnită, cancerul localizat la acest nivel este un cancer stenozant, nu hemoragic.

CANCERUL JONCȚIUNII RECTOSIGMOIDIENE

Are ca şi caracteristici principale tulburările de tranzit, dominate de alternanța de constipație cu diaree, tenesme, rectoragii cu sânge proaspăt, eliminări de mucus, disconfort postdefecație cu senzația de defecație incompletă, dureri cu caracter colicativ şi evoluție frecventă spre ocluzie intestinală. Tumora nu este nici palpabilă nici nu poate fi decelată la examenul digital numai dacă nu este prolabată în ampula rectală, starea generală este mult timp păstrată la parametri normali.

CANCERUL COLONIC SINCRON ŞI METACRON

Simptomatologia este corespunzătoare cu localizarea tumorilor. Dacă tumorile sincrone nu au fost decelate la prima intervenție chirurgicală, dezvoltarea lor ulterioară poate ridica probleme de diagnostic diferențial cu recidiva tumorală, cu un sindrom aderențial, sau cu stenoza gurii de anastomoză. Cancerul colonic metacron apare după o perioadă de timp mai mare, apreciată ca fiind de peste 5 ani. Ca simptomatologie nu are nimic caracteristic. Chiar şi la o aşa distanță de prima intervenție uneori este dificil de exclus o recidivă tumorală dacă tumora se dezvoltă în vecinătatea gurii de anastomoză precedente [96–98].

CANCERUL DE COLON COMPLICAT

Complicaţiile majore ale cancerului de colon care pot apare în evoluţie sunt reprezentate de ocluzie, perforaţie, asocierea acestor două şi hemoragia care rar se întâmplă să fie brutală, semnificativă.

OCLUZIA

Cele mai frecvente cauze ale ocluziei pe intestin gros sunt reprezentate de neoplasm, boala diverticulară şi volvulusul de colon. Cancerul reprezintă cauza cea mai frecventă de ocluzie însă.

Odată obstrucţia completă, produsă prin dezvoltarea tumorii, colonul în amonte de obstacol încearcă să-l depăşească printr-o peristaltică mai accentuată ca frecvenţă şi vigurozitate. Distal de obstacol colonul iniţial îşi păstrează peristaltica şi funcţia absorbtivă, dar ulterior devine inert şi contractat tonic. Cu timpul peristaltica vie a colonului de deasupra obstacolului va fi înlocuită de o distensie care lent progresează determinând o importanta acumulare de gaz şi fluid în lumenul intestinal. Acumularea de gaz deasupra obstacolului este datorată înghiţirii aerului atmosferic, difuziunii gazului din sânge în lumenul intestinal dar mai ales datorită exacerbării activităţii florei colonice formatoarede gaz. Pe lângă gaz, în lumenul colonic se acumulează şi fluid ştiind că toată cantitatea de fluide secretate în tubul digestiv pe 24 de ore reprezintă aproximativ 8 litri. Ca rezultat al obstrucţiei secreţia de fluid în lumen continuă dar este oprită absorbţia. Fluide şi electroliţi sunt pierdute prin vărsătură, prin oprirea absorbţiei dar şi prin acumularea în lumenul colonic. În cazul obstrucţiei colonice pierderea de fluide este mai mică în comparaţie cu ocluzia de pe intestinul subţire unde vărsăturile sunt mai frecvente, mai precoce, şi mecanismul absorbţiei intestinale este mai repede afectat. Cu cât tumora este mai distală, cazurile cele mai frecvente de obstrucţie sunt datorate leziunilor colonice stângi, colonul proximal se va destinde foarte mult cu gaz şi fluide, iar dacă există o valvă ileocecală competentă vom avea un segment colonic închis la ambele capete cel puţin pentru o perioadă de timp. Astfel, segmentul cel mai dilatat conform legii Laplace este cecul. Acesta poate fi sediul unei perforaţii diastatice produse prin distensia maximă care va duce la necroză de perete cecal.

Din punct de vedere clinic, pacientul va prezenta un istoric recent de constipaţie sau tulburări recente de tranzit intestinal, ulterior oprirea completă a tranzitului intestinal pentru materii fecale şi pentru gaze. Odată cu oprirea tranzitului pentru materii şi gaze vor apare colici abdominale care sunt localizate topografic în vecinătatea obstacolului real la nivelul colonului. În următoarea etapă apare distensia gazoasă localizată pe topografia colonului dar cu maximum de intensitate în fosa iliacă dreaptă la locul de proiecţie al cecului care se va destinde cel mai mult. Vărsăturile apar după 24–48 de ore de la oprirea tranzitului, astfel că deshidratarea va apare târziu. La examenul local al abdomenului se poate decela o formaţiune tumorală palpabilă, dar acest lucru nu este o regulă dacă ţinem cont de faptul că majoritatea leziunilor stenozante sunt localizate pe topografia colonului stâng şi sunt de mici dimensiuni, în virolă [100].

PERFORAŢIA

Este o complicaţie gravă datorită septicităţii conţinutului colonic şi faptului că se produce pe un teren debilitat, neoplazic.

Perforaţia se poate produce la nivelul tumorii, în evoluţia sa, prin apariţia unui abces care ulterior efracţionează în cavitatea peritoneală sau se produce la distanţă de tumoră fiind denumită perforaţie diastatică, întâlnită cel mai frecvent la nivelul cecului. Perforaţiile juxtatumorale sunt specifice cancerelor localizate la nivelul colonului drept, iar cele diastatice sunt specifice cancerelor localizate la nivelul colonului stâng care sunt cel mai des ocluzive.

Perforaţia asociată cancerului de colon poate produce o peritonită localizată sau generalizată.

- **Cancerul de cec** poate imita clinic o peritonită apendiculară, sau în evoluţie, poate determina apariţia unei apendicite acute atunci când lumenul apendicular este obstruat de tumoră. Simptomatologia clinică este cea de apendicită acută perforată cu peritonită localizată.

- **Cancerul de colon sigmoid** perforat cu peritonită localizată poate imita o diverticulită sigmoidiană perforată cu abces peridiverticular. În acest caz, diagnosticul diferențial poate fi dificil şi numai aspectul clinic şi caracterul tulburărilor de tranzit intestinal preexistente, cu anumite caracteristici şi rectoragiile pot ajuta la elucidarea diagnosticului. În anumite situații numai intervenția chirurgicală şi examenul anatomopatologic al piesei de rezecție pot tranşa diagnosticul.
- **Abcesul intraperitoneal** poate fi localizat oriunde în vecinătatea colonului şi a procesului tumoral. Poate determina manifestări clinice legate de cancerul de colon la care se adaugă apariția unei stări febrile însoțite de dureri abdominale şi de palparea unei formațiuni tumorale de dimensiuni crescute cu contur imprecis şi care poate prezenta zone de fluctuență. Sau se poate manifesta cu semne generale foarte accentuate ca într-o stare septică sau toxicoseptică.
- **Abcesul retroperitoneal** se produce când există o perforație a unui cancer ce evoluează pe un segment colonic fix. Simptomatologia este dominată de starea septică, iar clinic prezența emfizemului subcutanat cu fenomene de celulită parietală reprezintă un indiciu diagnostic foarte important.

Cancerul de colon perforat, cu peritonită generalizată este o complicație deosebit de severă datorită stării septice grave pe care o produce peritonita stercorală. Clinic predomină semnele generale specifice unei stări septice cu prăbuşire hemodinamică apărute la un bolnav care în antecedentele apropiate a prezentat semne sugestive pentru o suferință colonică.

HEMORAGIA SEVERĂ

Este o complicație rară în cancerul de colon. Rectoragiile abuandente nu sunt caracteristice cancerului colonic. Hemoragiile repetate dar cu cantități mici de sânge vor determina o stare de anemie cronică, feriprivă. Numai în rare situații când procesul tumoral şi în mod specific cel exofitic, vegetant, evoluează cu necrozarea unui segment de tumoră şi eliminarea sa, poate declanşa o hemoragie semnificativă cantitativ care se exteriorizează ca rectoragie cu sânge roşu proaspăt [100, 101].

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ ŞI STADIALIZAREA PRETERAPEUTICĂ ÎN CANCERUL DE COLON

DIAGNOSTIC CLINIC

La un pacient cu o simptomatologie şi un examen clinic general şi local sugestive pentru cancerul de colon, diagnosticul definitiv va fi stabilit printr-o serie de explorări directe care vor confirma leziunea şi altele care vor evalua gradul de extensie a leziunii şi prezența sau absența metastazelor.

Debutul afecțiunii în marea majoritate a cazurilor este lent, insidios. Simptomatologia este dominată, fie de tulburările de tranzit care pot fi diaree în localizările drepte, constipație în localizările stângi sau falsa diaree în leziunile stenozante rectosigmoidiene, fie de durere cu caracter colicativ, cu aspect de sindrom Konig, sau persistentă în stadiile avansate. Sediul durerii poate constitui un indiciu al localizării procesului tumoral. Alte semne de debut pot fi scaunele cu mucus şi sânge sau semnele generale precum astenia, adinamia, subfebrilitățile, scăderea ponderală semnificativă. Într-un procent mic de cazuri simptomatologia de debut poate fi o complicație precum ocluzia sau perforația.

Obiectiv în stadiul incipient care în marea majoritate este asimptomatic nu putem evidenția nimic specific localizării tumorale pe cadrul colic. Mai târziu în stadiul clinic paucisimptomatic sau simptomatic vom putea decela o sensibilitate la palpare cu uşoară împăstare pe proiecția abdominală a cadrului colic, sau chiar prezența unei formațiuni tumorale fixe sau mobile în funcție de localizare.

În tumorile colonice local avansate, procesul tumoral este voluminos, fix, sensibil, dur la palpare, atunci când există şi un abces perineoplazic.

Obstrucția lumenului colonic, în marea majoritate a colonului stâng, va determina o distensie marcată a cadrului colonic şi a cecului în mod deosebit, fenomene decelabile la palpare. Perforația va determina un abdomen acut chirurgical cu contractură musculară apărută pe un fond de distensie abdominală.

Examenul clinic va fi finalizat cu un *examen digital rectal* pentru a aprecia prezența sau absența materiilor fecale în ampula rectală, caracterul lor, prezența sângelui sau a mucusului pe degetul explorator sau decelarea unei formațiuni tumorale la nivelul rectului.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Studii imagistice

Colonoscopia

Este explorarea cea mai fidelă în decelarea unei leziuni localizate la nivelul rectului sau colonului care va permite aprecierea caracterelor tumorii, localizarea sa precum şi recoltarea unei biopsii de la acest nivel. Ea necesită pregătirea corespunzătoare a colonului, o uşoară sedare şi un pacient compliant. În timpul procedurii se poate suplimenta doza de sedativ şi se poate administra un antispastic. Ideal este ca tot lumenul colonic să fie examinat până la valvula ileocecală. Există un procent de până la 10% din cazuri în care colonoscopia nu poate fi totală sau nu a decelat o leziune neoplazică suspectată (MacCarty, 1992). În acest caz se va recurge la cealaltă explorare care o poate completa şi care este clisma baritată.

Clisma baritată

Este foarte utilă pentru decelarea leziunilor neoplazice, necesitând, de asemenea, o pregătire corespunzătoare a colonului în prealabil. Poate decela leziunea primară sau un cancer sincron ştiind că acesta se poate găsi în 3 până la 5 % din cazuri. Dacă se suspectează o ocluzie colonică neoplazică atunci o radiografie abdominală simplă poate pune în evidență distensia gazoasă a cadrului colic până la obstacol sau prezența de nivele hidroaerice pe intestinul subțire şi colon, deasupra obstacolului. Aspectul imagistic caracteristic al clismei baritate într-un cancer de colon va fi prezența de stenoze, nişe sau lacune. Este cunoscut aspectul caracteristic de „cotor de măr" sau de „pantalon de golf" obținut prin clisma baritată în cazul cancerului de colon dispus circumferențial. Leziunile de mici dimensiuni sau polipii pot fi „înecați" de suspensia de bariu. În aceste situații, se poate recurge la proba Fischer, proba cu dublu contrast, cu insuflație de aer, după clisma baritată, care va studia totodată şi integritatea lizereului de siguranță al mucoasei colonice.

Unele servicii folosesc ca primă explorare imagistică în cancerul de colon, clisma baritată completată ulterior de colonoscopie. Considerăm însă că succesiunea logică este colonoscopie cu biopsie urmată sau nu de clisma baritată pentru situațiile mai sus prezentate.

Alte explorări utile în stadializarea preterapeutică sunt reprezentate de ecografia **abdominală** pentru explorarea ficatului, sediul principal al metastazelor cancerului de colon, dar şi pentru aprecierea adenopatiei regionale a tumorii respective şi **radiografia toracică standard** pentru decelarea metastazelor pulmonare de la cancerul de colon, dar şi ca explorare necesară în vederea actului anestezico-chirurgical.

Urografia intravenoasă utilizată pentru stabilirea relației tumorii local avansate cu ureterul sau bazinetul este în prezent abandonată în această situație deoarece date similare se pot obține în urma examenului computer tomografic.

Radiografia gastroduodenală cu bariu ne poate da detalii în legătură cu invazia locală a unui cancer de colon drept în duodenul II.

Tomografia computerizată va aduce date suplimentare pentru diagnostic şi stadializare îndeosebi asupra stării ficatului şi mai puțin asupra tumorii ştiut fiind faptul ca această explorare nu poate da detalii asupra peretelui colonic.

Rezonanța magnetică nucleară este utilă pentru obținerea informațiilor suplimentare în legătură cu metastazele hepatice atunci când acestea există [138–140].

Colonoscopia virtuală este o explorare care combină imaginile computer tomografice pe un program de calculator, obținând imagini virtuale ale aspectului interior al colonului, dând informații despre leziunile neoplazice chiar şi a celor de mici dimensiuni [140].

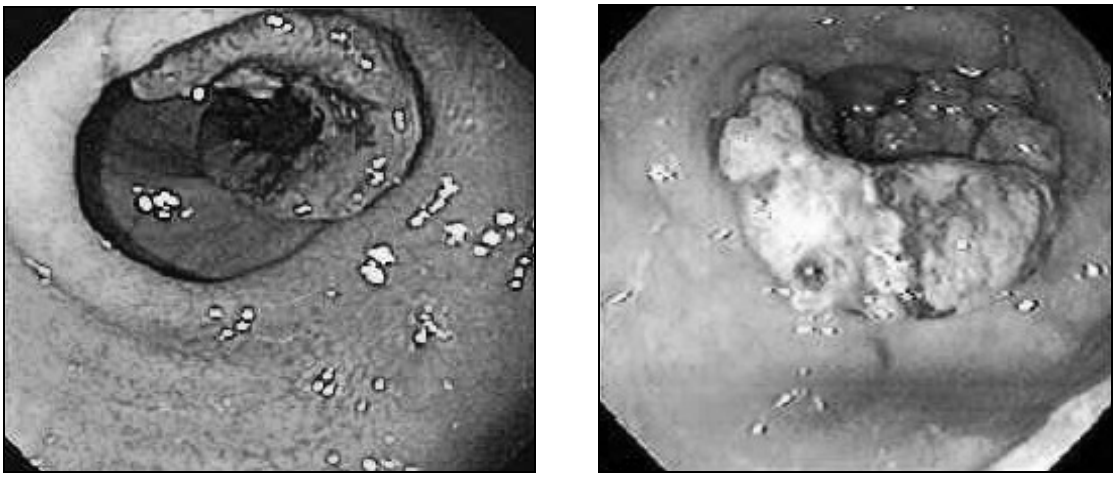


Figura 47.45. Neoplasm de colon, diagnostic colonoscopic.

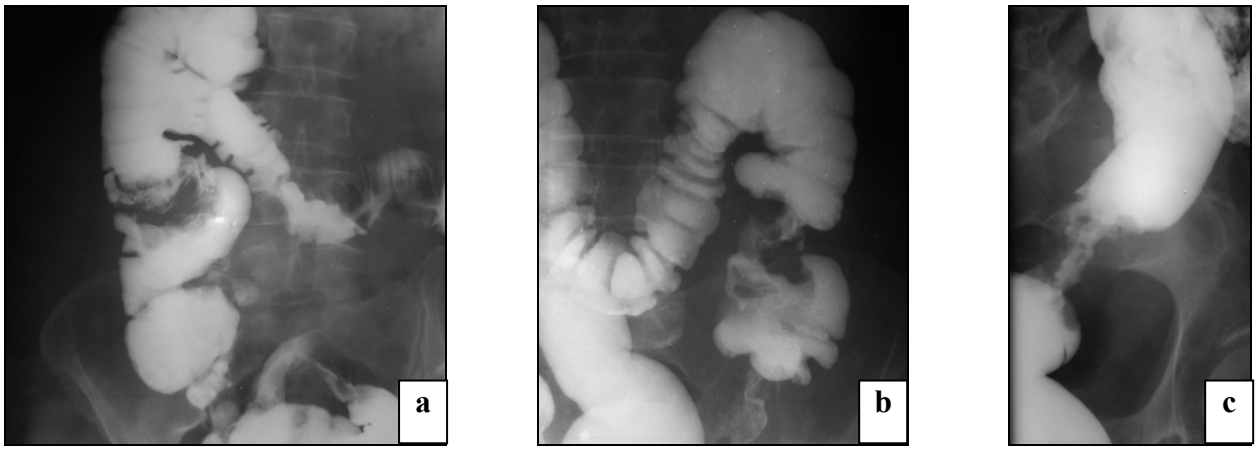


Figura 47.46. Neoplasm de colon A. colon ascendent, B. unghi splenic al colonului, C. sigmoid (Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon Iaşi).

Explorări de laborator

Hemoleucograma ne va evidenția un grad mai mare sau mai mic de anemie, de aspect caracteristic pierderilor cronice de sânge, adică hipocromă, feriprivă, microcitară. VSH-ul va fi crescut, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, probele hepatice vor fi modificate. Astfel vom înregistra o creştere a fosfatazei alkaline, a transaminazelor hepatice, a bilirubinei, a lacticodehidrogenazei.

Markerii tumorali

În 1965, Gold a izolat antigenul carcino-embrionar. De-a lungul anilor acest antigen a trecut multiple teste şi a fost subiectul multor cercetări ştiinţifice. El este o glicoproteină care se găseşte în carcinoamele care derivă din endoderm, se mai găseşte în intestinul, pancreasul, şi ficatul normal fetal. El se găseşte în cancerele colo-rectale dar nu se găseşte în mucoasa normală a colonului la adult. În cazul cancerelor care nu au penetrat peretele colonic ACE poate avea valori normale. El nu este un antigen specific deoarece se poate găsi la valori crescute şi în cazul altor cancere ca, de exemplu, de plămân, sân, stomac, pancreas, sau se găseşte cu valori crescute în anumite stări patologice ca de exemplu ciroză, pneumonie, pancreatite, insuficienţă renală, rectocolită ulcero-hemoragică. Ele este crescut şi la fumători. În felul acesta, nu este util pentru *screening*, dar este util pentru a urmări apariția recidivelor locale sau a metastazelor. În perioada postoperatorie, când ACE este folosit singur, poate ridica suspiciunea recidivelor sau a metastazelor cu o acuratețe de 70%, iar când este folosit în combinație cu CT aceasta creşte la 90%.

Alți markeri sunt şi alaniltransferaza şi galactosiltransferaza dar care sunt găsiți numai în relație cu tumori voluminoase în stadii avansate [102– 104].

TRATAMENTUL CANCERULUI DE COLON

Stabilirea diagnosticului clinic, imagistic de localizare şi a stadializării preterapeutice sunt paşii absolut necesari înaintea planificării intervenției chirurgicale. Există două mari situații şi anume, dacă bolnavul este abordat în condiții de urgență, datorită debutului afecțiunii printr-o complicație sau intervenția se face programat, electiv.

Tratamentul cancerului de colon este un tratament multimodal dar care, obligatoriu, va include sancțiunea chirurgicală ca prim timp, urmată sau nu, în funcție de stadializare, de chimioterapie ca tratament adjuvant. Chiar şi în prezența unor leziuni metastatice este de preferat ca tumora primară să fie îndepărtată pentru că în acest fel sunt reduse în amplitudine unele simptome şi sunt prevenite unele complicații ca de exemplu ocluzia intestinală.

PREGĂTIREA PREOPERATORIE

Este deosebit de importantă în chirurgia colo-rectală. Există o pregătire generală care se va referi la compensarea pe cât posibil a tuturor deficiențelor înregistrate din partea organelor şi sistemelor cu o mențiune deosebită asupra aparatului cardiovascular, echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic. De asemenea, există o pregătire specifică chirurgiei colo-rectale şi care înseamnă pregătirea colonului, antibioprofilaxia, evaluarea şi consilierea din punctul de vedere al unei posibile stome digestive tranzitorii sau permanente.

Pregătirea colonului

Complicațiile cel mai frecvent întâlnite la începuturile chirurgiei colonice au fost legate de infecțiile plăgii operatorii şi abcesele intraabdominale legate de o contaminare masivă intraoperatorie. Germenii cel mai frecvent incriminați sunt reprezentați de *E.coli* dintre aerobi şi *Bacteroides fragilis* dintre anaerobi. Din acest motiv pregătirea preoperatorie a colonului va avea ca țintă reducerea numărului de colonii bacteriene din lumenul colonic cât mai mult posibil. Acest lucru se poate realiza printr-o pregătire mecanică şi printr-o pregătire bacteriologică.

Pregătirea mecanică vizează o golire a conținutului colonic care antrenează şi o reducere a florei microbiene. Această golire poate fi obținută printr-o dietă corespunzătoare şi prin administrarea unui laxativ. Cu ani în urmă această ecuație era dominată de reglarea dietei şi mai puțin de administrarea unui purgativ, ceea ce se făcea în detrimentul unui aport caloric corespunzător preoperator. În prezent dieta în pregătirea colonului este mai puțin drastică, ea înseamnă o dietă săracă în reziduuri celulozice cu 48 de ore preoperator şi dietă hidrică cu 24 de ore preoperator, ceea ce va obține dezideratul mai sus enunțat. În seara zilei de dinaintea operației se va efectua şi o clismă evacuatorie.

Purgativele folosite în prezent sunt preparate pe bază de fosfat mono- sau dibazic de sodiu sau preparate care au la bază polietilen glicol. Acestea acționează ca un purgativ osmotic, realizând un lavaj colonic preoperator. Acest fapt va permite ca dieta preoperatorie să fie mai puțin drastică.

Preparatele pe bază de polietilen glicol se administrează în soluție în doză de aproximativ 4 litri care trebuie să fie băuți în interval de 4 ore, lucru care este oarecum incomod. Preparatele pe bază de fosfat sodic sau dibazic de sodiu se administrează în doza corespunzătoare urmată de ingestia unei cantități de apă de 2–4 litri. O mențiune specială pentru pacienții care prezintă ca patologie asociată hipertensiune arterială sau insuficiență renală cronică deoarece se poate produce hiperhidratare, hipernatremie şi acidoză.

Dar riscul major este de a induce obstrucția colonică completă secundară acestui lavaj colonic.

Pregătirea mecanică va reduce numărul coloniilor bacteriene colonice, dar pentru o pregătire completă care să minimizeze complicațiile septice postoperatorii în chirurgia colo-rectală, este necesară şi pregătirea bacteriologică care se realizează prin administrarea pe cale locală şi pe cale generală de antibiotice.

Local, beneficiem de antibiotice care acţionează la nivelul colonului şi nu se absorb din lumenul digestiv după administrarea orală (Rifaximină, Metronidazol, Neomicină, Eritromicină).

Profilaxia cea mai eficientă este însă prin administarea unui antibiotic cu spectru larg de tipul cefalosporinelor de generaţia III sau IV în trei doze, din care una la inducţia anesteziei, apoi la 8 şi respectiv 16 ore [107–109].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI COLO-RECTAL

1. Tratamentul leziunilor precanceroase

Polipii adenomatoşi

Polipii adenomatoşi sunt cele mai frecvente tumori benigne colonice, fiind clasificaţi în trei tipuri anatomopatologice: tubulari, tubulo-viloşi şi viloşi.

Polipii adenomatoşi reprezintă 75% din totalul polipilor colonici, cei tubulo-viloşi 15%, iar adenoamele viloase 10%. Rata de transformare malignă a adenoamelor tubulare este de 5%, ea crescând până la 40% la polipii viloşi. Malignizarea polipilor tubulo-viloşi apare cu o rată de 22%, ceea ce sugerează un comportament evolutiv apropiat de al polipilor viloşi.

Întregul colon trebuie examinat colonoscopic sau prin clismă baritată în cazul în care la examenul colonoscopic este depistat şi biopsiat un polip. Biopsia sau excizia bioptică sunt absolut necesare pentru confirmarea histologică a benignităţii sau malignităţii acestuia. Polipii pediculaţi pot fi rezecaţi endoscopic, această măsură fiind deopotrivă diagnostică şi terapeutică. Leziunile sesile pot fi excizate endoscopic cu un coleret de mucoasă, însă tratamentul endoscopic al acestora se asociază cu o rată crescută de complicaţii – perforaţia colică, hemoragia [104–106].

Supravegherea ulterioară în ceea ce priveşte momentul următoarei colonoscopii depinde de caracteristicile polipului sau a polipilor rezecaţi iniţial, precum şi de numărul acestora. După identificarea si rezecţia completă a unui polip ce conţine carcinom *in situ* sau displazie severă, protocolul de urmărire este acelaşi ca şi pentru adenoamele benigne, adică colonoscopie anuală. La pacienţii la care nu s-a putut efectua rezecţia tuturor polipilor va fi necesară reexaminarea la un interval mai mic. De asemenea, la acei indivizi cu polipi multipli, consideraţi a avea un risc crescut de leziuni sincrone ce pot fi omişi la examinarea colonoscopică, momentul unei reevaluări endoscopice este la 1 an. Adenoamele sesile mari necesită rezecţie chirurgicală.

Polipii viloşi de peste 2 centimetri în diametru au un potenţial de transformare malignă semnificativ mai mare decât al altor polipi adenomatoşi. Chiar polipii viloşi de dimensiuni mai reduse în comparaţie cu adenoamele de aceeaşi dimensiune comportă o rată mai mare de malignizare. De cele mai multe ori excizia chirurgicală este necesară deoarece riscul recurenţei în cazul exciziilor incomplete este ridicat, iar gradul de transformare malignă ulterioară este mai mare. Când sunt localizaţi la nivelul rectului, excizia locală pe cale endoanală este de cele mai multe ori posibilă. În situaţiile de polipi viloşi de mari dimensiuni în care abordul transanal este dificil, se poate recurge la abordul Kraske, transsacrat.

Adenoamele viloase circumferenţiale localizate pe rectul inferior pot necesita rezecţie anterioară de rect sau chiar proctectomie cu anastomoză colo-anală.

Tratamentul polipozei adenomatoase familiale

Din cauza riscului de apariţie a cancerului colo-rectal la pacienţii cu polipoza familială, care virtual este de 100%, rezecţia este singura modalitate terapeutică logică pentru a preveni evoluţia acestei maladii. Malignizarea polipilor în acest sindrom se produce înainte de vârsta de 40 de ani, motiv pentru care intervenţia chirurgicală se practică la vârste tinere, de 15–20 de ani.

Tratamentul nu trebuie întârziat odată ce diagnosticul a fost stabilit. Procedeele alese la aceşti pacienţi variază între colectomia totală cu anastomoza ileo-rectală şi proctocolectomie cu anastomoza ileo-anală cu rezervor. Panproctocolectomia cu ileostomie definitivă este rareori folosită la aceşti pacienti. Panproctocolectomia este folosită ca procedeu în completare atunci când rezervorul ileal se complică.

Exereza întregului colon cu anastomoza ileonului terminal la rectul superior este procedeul ales pentru tratamentul celor mai mulți pacienți cu polipoză familială. Intervenția este asociată cu o mortalitate şi morbiditate redusă.

Acest procedeu necesită însă îndepărtarea prin alte manevre a polipilor rectali, precum şi supravegherea endoscopică a bontului rectal [107, 110].

Cancerul ereditar nonpolipozic

Prin apariția şi dezvoltarea tehnicilor de genetică moleculară, de diagnostic presimtomatic al cancerului ereditar nonpolipozic, precum şi existența unor criterii clinice de recunoaştere a familiilor cu acest sindrom, fac posibil ca ideea de colectomie profilactică să devină fondată. Colectomia totală este suficientă deşi rămâne un risc pentru apariția cancerului rectal la pacienții cu cancer colic ereditar nonpolipozic. Colectomia totală este procedeul chirurgical de ales în momentul diagnosticului de cancer colic sau polipi ce nu pot fi rezecați endoscopic la pacienți din grupul cancerului ereditar nonpolipozic, riscul apariției cancerelor sincrone şi metacrone fiind crescut.

Experiența dobândită prin folosirea acestui procedeu la pacienții cu FAP demonstrează că rata complicațiilor este redusă si rezultatele funcționale sunt bune, argumente ce recomandă colectomia totală ca profilaxie a cancerului de colon la această categorie de bolnavi.

2. Tratamentul chirurgical propriu-zis al cancerului de colon

Tratamentul chirurgical propriu-zis cuprinde două mari categorii de procedee; procedee curative şi procedee paliative. Ambele categorii conțin procedee care se efectuează fie programat electiv fie în urgență.

Procedeele paliative sunt practicate atunci când situația locală relevă un grad avansat de evoluție care face imposibilă îndepărtarea tumorii sau există leziuni secundare la distanță, care nu vor permite o rezecție curativă. De asemenea, tot procedeu paliativ va fi considerat chiar o rezecție efectuată cu intenție radicală, dar care ulterior după obținerea examenului histopatologic se dovedeşte a fi fost o rezecție de tip R1 sau R2.

Procedeele paliative vor pune la adăpost bolnavul de apariția complicațiilor şi în felul acesta vor îmbunătăți calitatea vieții.

Procedeele curative sunt practicate în cadrul tratamentului multimodal cu viză de radicalitate oncologică, obişnuit ca primă secvență terapeutică urmată sau nu în funcție de stadializare de un tratament adjuvant chimioterapic.

Acest tratament curativ, radical înseamnă, îndepărtarea segmentului de colon ce conține tumora împreună cu mezocolonul ce conține drenajul limfatic eferent al tumorii cu stațiile ganglionare respective şi în funcție de situația locală rezecția sau îndepărtarea în totalitate a unui organ sau structuri invadate de tumoră.

Cum drenajul limfatic eferent este ataşat oarecum pediculilor arteriali importanți ai colonului, amploarea rezecției va depinde de nivelul la care a fost interceptată vascularizația arterială a segmentului de colon care conține tumora. Rezecția ganglionilor limfatici intermediari şi a celor principali necesită ligatura la origine a pediculilor vasculari corespunzători segmentului colic afectat. O deosebită atenție va fi acordată interceptării vascularizației arteriale a segmentului de colon ce va fi îndepărtat pentru a fi siguri de integritatea vascularizației arteriale a segmentului de colon care va rămâne şi a asigura astfel o bună vascularizație şi oxigenare a viitoarei anastomoze sau stome.

Indiferent de tipul intervenției şi de modalitatea de abord, clasic sau minim invaziv, intervenția va debuta cu o inspecție atentă a cavității peritoneale şi a viscerelor, pentru a depista eventualele leziuni secundare şi a aprecia gradul de extensie locală a tumorii. Aceste elemente vor permite stabilirea finală a stadializării preterapeutice.

Procedeele operatorii efectuate cu intenție curativă trebuie să respecte rigorile unei intervenții în care diseminarea intraoperatorie intraperitoneală, intralumenală, sau limfatică să fie minimizate în timpul manipulării tumorii. Este tehnica „*no touch*" descrisă de Turnbull [111, 112].

Manipularea colonului tumoral în cursul intervenției chirurgicale duce la eliberarea de celule tumorale in circulația sanguină. Acest enunț constituie suportul utilizării tehnicii „*no touch*", care constă în ligatura precoce a lumenului colonic sau ileal la distanță de tumoră, a pediculilor vasculari înaintea manevrelor de mobilizare a tumorii, şi protejarea tumorii cu un câmp steril îmbibat în soluție antiseptică sau ser fiziologic cu scopul de a împiedica diseminarea celulelor tumorale şi astfel a preveni dezvoltarea subsecventă a metastazelor la distanța [112, 113].

Studii efectuate de-a lungul anilor au arătat că la pacienții la care s-a efectuat ligatura primară a vaselor, metastazele hepatice au apărut mai tardiv decât la pacienții la care nu s-a practicat acest procedeu.

Rezecția radicală cu intenție curativă este posibilă la aproximativ 80 până la 90% din pacienții cu cancer colo-rectal.

– Tumorile de colon drept includ pe cele situate pe cec, colonul ascendent, unghiul hepatic şi în jumătatea proximală a colonului transvers, realizând o *hemicolectomie dreaptă*. Artera ileo-colică, colica dreaptă şi ramurile drepte ale colicii medii sunt, de regulă, interceptate la origine, rezecția incluzând cecul, colonul ascendent, unghiul hepatic al colonului, 1/2 din colonul transvers în segmentul său drept şi ultimii 10 centimetri de ileon.

În cazul în care pedicului arterial al colicii medii este interceptat la originea sa din artera mezenterică superioară, rezecția colică trebuie să se extindă la treimea stângă a colonului transvers.

Anastomoza ileo-colonică se va efectua prin sutură manuală sau prin anastomoză mecanică, şi poate fi latero-laterală, termino-terminală mai greu de executat datorită diferențelor de calibru ale celor două segmente, termino-laterală sau latero-terminală. Anastomoza este efectuată într-un singur plan sau obişnuit în două planuri, un plan sero-musculo-seros sutură continuă cu fir 2-0,3-0 rezorbabil şi un plan total cu sutură continuă împiedicată, hemostatică cu fir 2-0,3-0.

– Cancerul de unghi hepatic al colonului sau cel localizat pe jumătatea dreaptă a colonului transvers va impune ligatura la origine a arterei colice medii şi astfel *extinderea hemicolectomiei drepte* spre stânga, cu anastomoza practicată între ileon şi extremitatea distală a colonului transvers.

– Cancerul de 1/3 medie a colonului transvers va necesita ligatura la origine a arterei colice medii urmată de *extinderea mult spre stânga a hemicolectomiei drepte* cu anastomoză între ileonul terminal şi segmentul proximal al colonului descendent, sau rezecția colonului transvers în întregime, mobilizarea celor două unghiuri urmată de anastomoză colo-colică între ascendent şi descendent.

– Pentru cancerul de colon stâng localizat la nivelul unghiului splenic va fi necesară o *colectomie segmentară stângă înaltă*, care impune ligatura ramului stâng al arterei colice medii şi a arterei colice stângi cu anastomoza colo-colică între transvers şi descendent. De cele mai multe ori, această localizare este depistată relativ tardiv ceea ce necesită ca gest curativ şi exereza unui organ de vecinătate în care tumora a invadat, ca de exemplu: splină, rinichi stâng, mare curbură gastrică, coada pancreasului.

– Pentru tumorile colonului descendent se practică *hemicolectomia stângă*. Va fi interceptată artera mezenterică inferioară la originea din aortă, iar segmentele de colon care vor fi îndepărtate sunt 1/2 stângă a colonului transvers, colonul descendent şi sigmoid, joncțiunea rectosigmoidiană şi o porțiune din rectul ampular superior deasupra unui plan transversal care ar trece prin vertebra sacrată II, cu realizarea unei anstomoze colo-rectale termino-terminale obişnuit cu colonul transvers trecut peste ultima ansă ileală, sau prin mezenterul ultimei anse ileale [114].

– Pentru cancerele localizate pe colonul sigmoid se practică o *colectomie segmentară stângă joasă,* care înseamnă ligatura arterei mezenterice inferioare sub locul de emergență al arterei colice stângi, şi rezecția colonului sigmoid, joncțiunea rectosigmoi-

diană şi o porţiune din rectul ampular superior deasupra unui plan transversal care ar trece prin vertebra sacrată II, cu realizarea unei anstomoze colo-rectale termino-terminale, între colonul descendent şi rect după decolarea şi coborârea unghiului splenic al colonului.

– Pentru cancerele localizate pe bucla sigmoidului se poate practica şi o *colectomie segmentară tip Reybard* (descrisă de Reybard chirurg din Lyon în 1833), care înseamnă ligatura unui ram sau a trunchiului arterelor sigmoidiene urmată de o anastomoză colo-colică termino-terminală. Este o rezecţie strict limitată, cu interes absolut istoric şi care nu respectă principiile radicalităţii oncologice. Se poate înscrie în categoria intervenţiilor paliative [115].

Specimenul chirurgical rezecat trebuie să prezinte marginile libere distal şi proximal faţă de tumoră la cel puţin 5 cm. În situaţia în care rezecţia radicală a impus şi rezecţia parţială sau totală a unui organ în care tumora prezenta invazie se vor recolta probe de ţesut peritumoral pentru examen histopatologic şi încadrarea rezecţiei in categoriile R0, R1, R2 [116, 134, 135].

Limfadenectomia regională

Examinarea histopatologică a ganglionilor limfatici extirpaţi este considerată un examen absolut necesar în considerarea terapiei adjuvante. Stadializarea pacienţilor cu cancer de colon este imposibilă fără o limfadenectomie corectă.

Unii pacienţi cu cancer de colon cu ganglioni pozitivi pot fi vindecaţi doar prin rezecţie chirurgicală adecvată. Astfel, limfadenectomia reprezintă un aspect critic al actului operator [109, 117].

Invazia organelor invecinate

În cazul tumorilor aderente la organele vecine nu este recomandată disecţia acestor aderenţe. În jumătate din cazuri, aceste aderenţe reprezintă un proces inflamator peritumoral care interesează organul adiacent, dar în cealaltă jumătate din aceste cazuri, aderenţele pot fi cauzate de invazia tumorală a organelor adiacente. Încercarea de a separa aceste aderenţe poate duce la ruperea tumorii, creşterea riscului recurenţei, transformarea intervenţiei din radicală în paliativă şi în cele din urmă la scăderea ratei de supravieţuire. În cazul colonului transvers în mod frecvent sunt interesate în aceste procese aderenţiale stomacul şi marele epiploon. Tumorile flexurii splenice pot interesa splina, coada pancreasului, rinichiul stâng sau diafragmul. Tumorile de colon drept pot invada rinichiul drept sau duodenul. În cazul tuturor localizărilor peretele abdominal sau anse de intestine subţire pot fi interesate într-un proces aderenţial. Ocazional tumorile de sigmoid sau cec pot invada vezica urinară la nivelul domului sau organele genitale la femei (uter, anexe). În aceste cazuri de interesare a organelor adiacente tumorii acestea ar trebui incluse in rezecţie împreuna cu colonul. Aceste rezecţii extinse pot avea un caracter curativ în 20 până la 50% din pacienţi, chiar dacă ţesutul adiacent tumorii este infiltrat malign.

Colectomia laparoscopică

Pornind de la primele colectomii laparoscopice efectuate în 1991, în prezent, se efectuează toate tipurile de colectomii pe cale laparoscopică.

Aceste tehnici sunt posibil de a fi executate în condiţii de securitate şi fără rabat de la principiile oncologice. În cazul colectomiilor laparoscopice există şi un avantaj, în ceea ce priveşte timpul de spitalizare şi convalescenţa redusă. O problemă legată de chirurgia laparoscopică este inabilitatea de a palpa şi localiza leziuni mici colonice.

Complicaţiile chirurgiei laparoscopice sunt comparabile cu cele ale rezecţiilor clasice. Există şi complicaţii specifice ale chirurgiei laparoscopice care includ leziuni de cauter ale intestinului, hipercapnee, leziuni ureterale, hernii la locul de introducere a trocarelor etc. Riscul fistulei anastomotice în cazurile de colectomii asistate laparoscopic este acelaşi cu cel din chirurgia clasică. Lucrul cel mai important este acela că, chirurgia laparoscopică colonică reclamă e experienţă şi o manualitate deosebită pentru chirurgia laparoscopică [118].

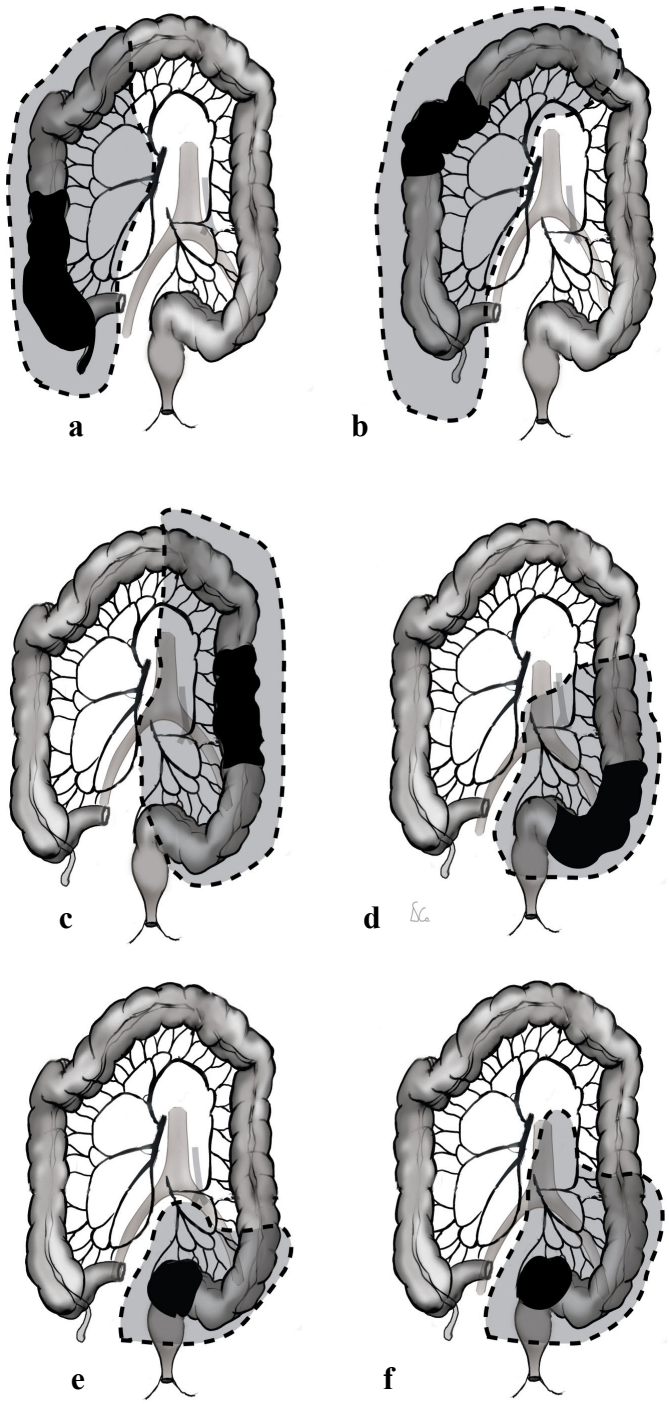


Figura 47.47. Rezecții de colon: **a**. rezecția chirurgicală pentru un cancer de cec sau colon ascendent; **b**. rezecția pentru cancer de unghi hepatic, **c**. rezecția pentru cancer de colon descendent; **d**. Colectomie segmentară stângă joasă pentru cancer de colon sigmoid, cu ligatura arterei colice stângi şi a venei mezenterice inferioare la nivelul unghiului Treitz; **e**. colectomie segmentară stângă joasă, pentru cancer de joncțiune rectosigmoidiană, cu păstrarea arterei colice stângi; **f**. colectomie segmentară stângă joasă, pentru cancer de joncțiune rectosigmoidiană, cu ligatura arterei mezenterice inferioare la origine şi a venei mezenterice inferioare la nivelul unghiului Treitz.

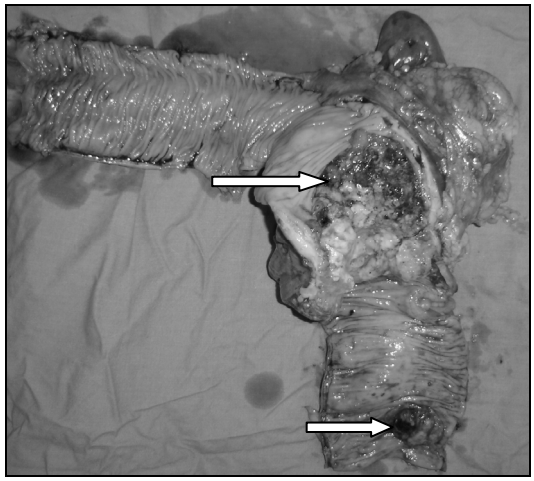


Figura 47.48. Neoplasm colonic sincron localizat la nivelul unghiului splenic al colonului şi pe colonul descendent – piesă de exereză, (Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon Iaşi).

Figura 47.49. Neoplasm de colon sigmoid – piesă de exereză, (Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon Iaşi).

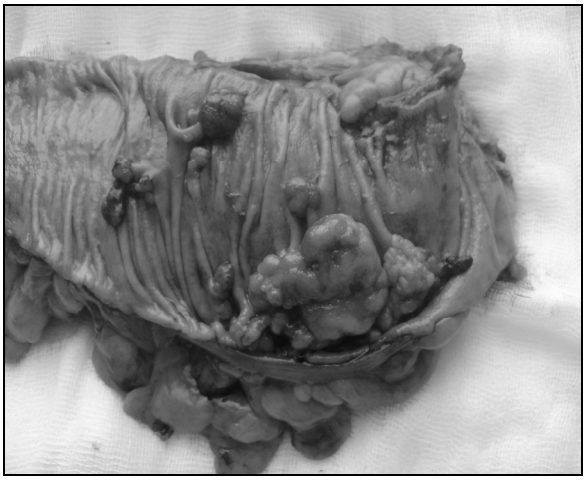


Figura 47.50. Neoplasm de joncțiune rectosigmoidiană – piesă de exereză (Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon Iaşi).

3. Abordul leziunilor secundare rezecabile

Tratamentul chirurgical complex al cancerului de colon trebuie să includă si pe cel al metastazelor hepatice. Deşi acestea pot fi detectate prin simpla palpare şi inspecţie a ficatului, ecografia intraoperatorie creşte rata de detectare a metastazelor de dimensiuni mici sau situate in parenchimul hepatic. Indexul de perfuzie hepatica, apreciat prin ecografie Doppler este indicat in aprecierea insuficientei hepatice, deoarece boli cu manifestare oculta alterează circulaţia hepatică. Totuşi, metastazele hepatice rămân nediagnosticate în proporţie de 13–21% la pacienţii la care ecografia a fost negativă. Asupra momentului optim de abord al metastazelor hepatice, sincron sau metacron cu rezecţia colonică există păreri şi atitudini diferite. Este preferată însă atitudinea conform căreia se abordează iniţial tumora colonică urmând ca intr-un timp ulterior sa fie abordate metastazele hepatice.

Metastazele ovariene ale cancerului colo-rectal sunt prezente în momentul diagnosticului acestuia din urma in proporţie de 2–8% si ca metastaze subsecvente cu o rata de 1–7% din pacienţii cu rezecţii curative. Supravieţuirea la 5 ani la pacientele cu metastaze ovariene este mică în ambele cazuri, 9% în cazul metastazelor sincrone şi 20% în cazul celor metacrone. Metastazele ovariene sunt însoţite aproape invariabil de metastaze în alte organe, de cele mai multe ori nerezecabile. Metastazele ovariene izolate trebuie rezecate. Ovarectomia profilactică în momentul rezecţiei cancerului colo-rectal a fost avansată ca benefică în ceea ce priveşte îmbunătăţirea prognosticului în cazul metastazelor ovariene metacrone. Din păcate acest lucru este pertinent doar pentru 1 până la 7% din femeile cu cancer colo-rectal care vor dezvolta metastaze metacrone, din care doar 6–20% vor avea aceste metastaze limitate doar la ovare, ceea ce face ca doar 1–4% din pacientele cu cancere colo-rectale să beneficieze eventual de pe urma ovarectomiei profilactice. Dezavantajele rezecţiei profilactice a ovarelor sunt: morbiditate crescută, infertilitate şi inducerea menopauzei la femeile în premenopauză.

În situaţiile concrete întâlnite în practică, metastazele ovariene sincrone trebuie sancţionate prin ovarectomie. La pacientele aflate în premenopauză, nu există dovezi substanţiale benefice în favoarea ovarectomiei profilactice. La femeile în postmenopauză, ovarectomia profilactică poate fi o opţiune terapeutică complementară, dar care să ţină seama de eventualul risc al procedeului [130–135].

4. Procedee chirurgicale paliative în cancerul de colon

Oricând este posibil, este de preferat o rezecţie curativă în locul unui procedeu paliativ chiar în situaţia invaziei locale în alte organe dacă rezecţia este fezabilă. Dar prezenţa carcinomatozei peritoneale sau evidenţierea metastazelor hepatice multiple sau a metastazelor pulmonare va impune o intervenţie paliativă.

Chiar şi în această situaţie, ori de câte ori este posibil, vom prefera un procedeu, care, chiar dacă este considerat paliativ, să îndeparteze tumora primară. Atunci când gradul de invazie locală este atât de important sau carcinomatoza peritoneală este foarte exprimată, se poate adopta un procedeu de *by-pass* realizând o anastomoză colo-colică sau ileocolică care să devieze tranzitul intestinal din zona tumorii, punând în repaus zona respectivă şi evitând complicaţiile de tipul ocluziilor, perforaţiei sau hemoragiei. Atunci când procedeul de *by-pass* nu este posibil datorită situaţiei locale, putem recurge la o deviere externă a tranzitului de tip colostomie laterală poziţionată în amonte de tumoră [118].

5. Tratamentul chirurgical în urgenţa pentru cancerul de colon

Ocluzia intestinală

În cadrul acestei complicaţii ne confruntăm cu două mari situaţii. Cancerul obstructiv localizat pe colonul drept, foarte rar sediul acestui tip de complicaţie, permite hemicolectomia dreaptă fără nici un risc faţă de procedeul practicat electiv.

Pentru cancerul de colon stâng situaţia este diferită datorită distensiei importante pe care o produce leziunea obstructivă în amonte de obstacol. Această distensie, pe lângă dezechilibrele hidroelectrolitice şi acidobazice pe care le poate produce, va aduce în plaga operatorie un colon

complet nepregătit şi lucrul cel mai important, are un grad de suferinţă vasculară parietală, produsă prin distensie şi care poate compromite integritatea şi consolidarea viitoarei anastomoze.

Astfel există mai multe opţiuni terapeutice:

- Rezecţia tumorii fără a efectua anastomoza în acest timp operator. Segmentul proximal va fi exteriorizat ca o colostomie terminală, iar cel distal va fi exteriorizat ca o fistulă mucoasă, în situaţia în care, obstacolul este pe colonul stâng proximal. Dacă obstacolul este pe colonul stâng distal se poate practica operaţia Hartmann care înseamnă îndepărtarea tumorii, colostomie terminală şi închiderea şi abandonarea intraabdominală a capătului distal. După o perioadă de timp care variază de la 3 săptămâni la 3 luni se va reinterveni pentru desfiinţarea colostomiei şi refacerea tranzitului colonic, sau colo-rectal.

Se impune o reevaluare a bolnavului pentru depistarea leziunilor secundare înaintea reintervenţiei de refacere a tranzitului, care formal ar contraindica reintervenţia. Dar, ţinând cont de posibilitatea creşterii calităţii vieţii ori de câte ori este posibil, este de preferat desfiinţarea colostomiei [125–128].

- Rezecţia tumorii şi anastomoză în acelaşi timp operator. Este un procedeu riscant care creşte rata fistulei anastomotice până la 20%.
- Rezecţia tumorii, anastomoză în acelaşi timp operator dar efectuate sub protecţia unei colostomii sau ileostomii laterale, protective, care va fi ulterior închisă la 3–4 săptămâni.
- Colectomie subtotală cu anastomoză ileosigmoidiană sau ileorectală, este de preferat în situaţiile când nu am putut obţine detalii despre colonul suprajacent tumorii datorită distensiei. Riscul fistulei anastomotice este mai scăzut în această situaţie datorită vascularizaţiei bogate a celor două segmente.

Perforaţia

Este o complicaţie gravă, datorită peritonitei stercorale care evoluează la un organism tarat, neoplazic.

Orice intervenţie de amploare este proscrisă. Avem de abordat două direcţii. Tratamentul peritonitei stercorale care impune administrarea de antibiotice cu spectru larg, susţinerea funcţiilor vitale, lavaj şi drenaj larg al cavităţii peritoneale. Al doilea deziderat va fi rezolvarea perforaţiei. Dacă leziunea poate fi îndepărtată uşor fără a implica disecţii laborioase se va realiza un procedeu Hartmann sau o colostomie terminală cu fistulă mucoasă. După depăşirea perioadei critice se va proceda la desfiinţarea colostomiei.

Dacă prin gradul de invazie locală procedeul rezecţional este laborios atunci se va proceda la o simplă colostomie sau ileostomie laterală derivativă şi drenajul de vecinătate al perforaţiei, urmând ca ulterior să se reintervină şi să se practice o intervenţie radicală [121–124].

O menţiune specială o reprezintă perforaţia diastatică a cecului în cazul unui cancer stenozant de colon stâng. În acest caz este de preferat o colectomie subtotală cu ileostomie terminală, urmând ca ulterior să se procedeze la reintervenţie şi anastomoză ileocolonică sau ileorectală [118–120].

CHIMIOTERAPIA ÎN CANCERUL DE COLON

La ora actuală, tratamentul cancerului de colon este foarte bine codificat, fiind un tratament multimodal îndeosebi pentru stadiile III şi IV. Chimioterapia în cancerul colonic este o terapie adjuvantă.

Societatea europeană de oncologie medicală (ESMO) recomandă tratamentul adjuvant pentru stadiile T2-4, N1-2, M0 adică stadiul III sau Dukes C sau Dukes modificat C1-3.

Recomandările ESMO actuale privind tipul de tratament sunt pentru tratamentul standard protocolul FuFol ce constă în 6 cicluri de 5-fluorouracil (425 mg/m^2) +Acid folinic în doză redusă (20mg/m^2) în zilele 1 şi 5 pe cură. Curele se repetă la 4 săptămâni [127].

Chimioterapia adjuvantă efectuată în protocolul mai sus-menţionat, protocol ESMO în 6 cure la 4 săptămâni la pacienţi în stadiul III (TNM), sau Dukes C reduce rata de recidivă şi ameliorează supravieţuirea absolută cu 10–15 %.

Pentru stadiul II (TNM) sau Dukes B valoarea chimioterapiei adjuvante nu este certă. Ea este utilă pentru pacienţii din acest stadiu, numai în situaţia în care aceştia se încadrează într-o categorie de risc crescut ca, de exemplu, intervenţie în urgenţă pentru perforaţie, obstrucţie, aderenţe tumorale, tumori puţin diferenţiate, care prezintă invazie venoasă, limfatică, perineurală.

Alte protocoale de chimioterapie adjuvantă care conţin 5-fluorouracil şi acid folinic în cancerul colo-rectal sunt:

- Protocolul Mayo: administrare de 5-fluorouracil 425mg/m^2/zi i.v. în bolus 5 zile consecutiv, precedat cu 10 minute, de administrare tot în bolus de acid folinic (Leucovorin) 20mg/m^2. Se repetă la 28 de zile.
- Protocolul De Gramont, Rosewell Park, Machover care sunt protocoale folosite în cancerul colo-rectal metastatic [127, 128].

Toxicitatea protocoalelor diferă ca intensitate de la un protocol la altul dar, global vorbind, efectele secundare sunt aceleaşi. Mielosupresia este mai exprimată în cazul administrărilor zilnice în bolus, iar greţurile, vărsăturile, durerile abdominale, diareea, sau eliminarea de glere mucoase, sunt mai frecvente în administrările în perfuzie continuă.

Chimioterapia adjuvantă este stabilită pe baza acestor protocoale, dar se ţine cont şi de natura tumorii, vârsta şi statusul bilogic al pacientului.

Asocierea între 5-fluorouracil şi noii agenţi terapeutici citostatici de tip Irinotecan sau Oxaliplatin conduce la rate de răspuns crescute cu îmbunătăţirea supravieţuirii dar, uneori, cu efecte secundare mai pronunţate. Spre exemplu, asocierea 5-FU cu Acid folinic şi Irinotecan determină un răspuns de 35–45 % şi o îmbunătăţire certă a supravieţuirii.

Citostaticele de ultimă linie de tipul Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab sunt folosite în situaţii stricte în prezent, datorită atât toxicităţii crescute cât şi costului relativ crescut, fiind folosite în cancerul de colon metastatic [129, 130].

Alte modalităţi de administrare ale citostaticelor în cancerul de colon sunt:

- administrarea intraperitoneală pentru cazurile de carcinomatoză peritoneală după citoreducţie fie sub formă de chimioterapie intraperitoneală fie sub formă de hipertermochimioterapie. Administrarea sub formă de hipertermochimioterapie poate fi făcută şi în scop profilactic ca în cazul tumorilor perforate, al celor care se perforează în timpul intervenţiei chirurgicale, sau al celor avansate local.
- administrarea intra-arterială hepatică care permit o creştere a expunerii metastazelor, cu reducerea toxicităţii sistemice. Acest mod de administrare presupune instalarea chirurgicală a unui cateter în artera gastroduodenală care se racordează la o pompă. Chiar şi în aceste condiţii efectele secundare sunt importante, fiind reprezentate de hepatită toxică chimică, tromboză de cateter, scleroză biliară, colecistită acută (este necesară colecistectomia profilactică), hemoragia digestivă superioară [132–134].

BIBLIOGRAFIE

1. Rafter, J., Bennett, M., Caderni, G., Clune, Y., Hughes, R., Karlsson, P. C, Klinder, A., O'Riordan, M., O'Sullivan, G. C, Pool-Zobel, B., Rechkemmer, G., Roller, M., Rowland, I., Salvadori, M., Thijs, H., Van Loo, J., Watzl, B., Collins, J. K (2007). Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. Am. J. Clin. Nutr. *85:* 488-496.
2. Irby, K., Anderson, W. F., Henson, D. E., Devesa, S. S. (2006). Emerging and widening colo-rectal carcinoma disparities between blacks and whites in the United States (1975-2002). Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 15: 792-797.
3. Cho, H. J., Kim, E. J., Lim, S. S., Kim, M. K., Sung, M.-K., Kim, J.-S., Park, J. H. Y. (2006). *Trans*-10,*cis*-12, Not *cis*-9,*trans*-11, Conjugated Linoleic Acid Inhibits G1-S Progression in HT-29 Human Colon Cancer Cells. J. Nutr. 136: 893-898.
4. Kaerlev, L, Hansen, J, Hansen, H L, Nielsen, P S (2005). Cancer incidence among Danish seafarers: a population based cohort study. Occup. Environ. Med. 62: 761-765.
5. Dixon, L B., Balder, H. F, Virtanen, M. J, Rashidkhani, B., Mannisto, S., Krogh, V., van Den Brandt, P. A, Hartman, A. M, Pietinen, P., Tan, F., Virtamo, J., Wolk, A., Alexandra Goldbohm, R (2004). Dietary patterns associated with colon and rectal cancer: results from the Dietary Patterns and Cancer (DIETSCAN) Project. Am. J. Clin. Nutr. 80: 1003-1011.
6. Kopljar, M., Brkljacic, B., Doko, M., Horzic, M. (2004). Nature of Doppler Perfusion Index Changes in Patients With Colo-rectal Cancer Liver Metastases. J Ultrasound Med 23: 1295-1300.

7. Gill, C. I.R., Haldar, S., Porter, S., Matthews, S., Sullivan, S., Coulter, J., McGlynn, H., Rowland, I. (2004). The Effect of Cruciferous and Leguminous Sprouts on Genotoxicity, In vitro and In vivo. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 13: 1199-1205.
8. Iinuma, T., Homma, S., Noda, T., Kufe, D., Ohno, T., Toda, G. (2004). Prevention of gastrointestinal tumors based on adenomatous polyposis coli gene mutation by dendritic cell vaccine. J. Clin. Invest. 113: 1307-1317.
9. Fransen, K., Klintenas, M., Osterstrom, A., Dimberg, J., Monstein, H.-J., Soderkvist, P. (2004). Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colo-rectal adenocarcinomas. Carcinogenesis 25: 527-533.
10. Jackson, L, Wahli, W, Michalik, L, Watson, S A, Morris, T, Anderton, K, Bell, D R, Smith, J A, Hawkey, C J, Bennett, A J (2003). Potential role for peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in preventing colon cancer. Gut 52: 1317-1322
11. Boyle, P., d'Onofrio, A., Maisonneuve, P., Severi, G., Robertson, C., Tubiana, M., Veronesi, U. (2003). Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about?. Ann Oncol 14: 1312-1325.
12. Smith, G., Carey, F. A., Beattie, J., Wilkie, M. J. V., Lightfoot, T. J., Coxhead, J., Garner, R. C., Steele, R. J. C., Wolf, C. R. (2002). Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53–alternative genetic pathways to colo-rectal cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 9433-9438.
13. Neri, E., Giusti, P., Battolla, L., Vagli, P., Boraschi, P., Lencioni, R., Caramella, D., Bartolozzi, C. (2002). Colo-rectal Cancer: Role of CT Colonography in Preoperative Evaluation after Incomplete Colonoscopy. Radiology 223: 615-619.
14. Levi, F., Pasche, C., Lucchini, F., La Vecchia, C. (2002). Macronutrients and colo-rectal cancer: a Swiss case-control study. Ann Oncol 13: 369-373.
15. Nguyen, H. T., Black, S. A., Ray, L. A., Espino, D. V., Markides, K. S. (2002). Predictors of Decline in MMSE Scores Among Older Mexican Americans. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 57: M181-185.
16. Kono, S. (2001). All epidemiological evidence is important in colo-rectal cancer. *BMJ* 322: 611-611.
17. Andreyev, J., Cunningham, D. (2001). Markers, Markers Everywhere. Prognosis in Colo-rectal Cancer – Time for a New Approach. J. Clin. Oncol. 19: 286-288.
18. Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH, Genetic testing in hereditary colo-rectal cancer: indications and procedures. Am J Gastroenterology 1999; 94:2344–2356.
19. Shields PG, Harris CC, Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene-environment interactions. J Clin Oncology 2000; 18:2309–2315.
20. Johns LE, Houlston RS, A systematic review and meta-analysis of familial colo-rectal cancer risk. Am J Gastroenterology. 2001; 96: 2992–3003.
21. Di Gennaro G, Cinelli R, Vaccher E, Spina M. Cancer prevention and early diagnosis in HIV-positive individuals. J Acquir Immune Defic Syndrom. 2005; 38(5):628-9.
22. Vogelstein B, Kinzler KW, Colo-rectal cancer and the intersection between basic and clinical research, Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1994;59:517-21.
23. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, AGA technical review on hereditary colo-rectal cancer and genetic testing Gastroenterology 2001; 121:198–213.
24. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, Sampson JR, Cheadle JP. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colo-rectal adenoma and somatic G: C 3 T: A mutations. Hum Mol Genet 2002; 11:2961–2967.
25. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colo-rectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH N Engl J Med 2003; 348:791–799.
26. Palli D, Trallori G, Saieva C, *et al.* General and cancer specific mortality of a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gut. 1998;42:175-179.
27. Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors for colo-rectal cancer in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 1996;91:44-48.
28. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colo-rectal cancer: A population-based study. N Engl J Med. 1990;323:1228-1233.
29. Karlen P, Lofberg R, Brostrom O, *et al*. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: A population-based cohort study. Am J Gastroenterol. 1999;94:1047-1052.
30. Rubin DT. The changing face of colo-rectal cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130:1350-1352.
31. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 1999;94:1643-1649.
32. Delaunoit T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus EV Jr. Colo-rectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:335-342.
33. Vainio H, Bianchini F, eds. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol 8: Fruit and Vegetables. Lyon, France: IARC Press; 2003.
34. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2004.
35. R. L. Sedjo, T. Byers, T. R. Levin, S. M. Haffner, M. F. Saad, J. A. Tooze, and R. B. D'Agostino Jr.Change in Body Size and the Risk of Colo-rectal Adenomas Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., March 1, 2007; 16(3): 526-531.
36. D. Mitchell, K. M. Inglis, J. M. Murdoch, and G. A. Porter, Emergency Room Presentation of Colo-rectal Cancer: A Consecutive Cohort Study Ann. Surg. Oncol., March 1, 2007; 14(3): 1099-1104.
37. V. Grau, J. A. Baron, R. S. Sandler, K. Wallace, R. W. Haile, T. R. Church, G. J. Beck, R. W. Summers, E. L. Barry, B. F. Cole, D. C. Snover, R. Rothstein, and J. S. Mandel, Prolonged Effect of Calcium Supplementation on Risk of Colo-rectal Adenomas in a Randomized Trial J Natl Cancer Inst, January 17, 2007; 99(2): 129-136.
38. C. Friedenreich, T. Norat, K. Steindorf, M.-C. Boutron-Ruault, T. Pischon, M. Mazuir, F. Clavel-Chapelon,

J. Linseisen, H. Boeing, M. Bergman, N. F. Johnsen, A. Tjonneland, K. Overvad, M. Mendez. Physical Activity and Risk of Colon and Rectal Cancers: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., December 1, 2006; 15(12): 2398-2407.

39. M. Ponz de Leon, M. Marino, P. Benatti, G. Rossi, M. Menigatti, M. Pedroni, C. Di Gregorio, L. Losi, F. Borghi, A. Scarselli, G. Ponti, B. Roncari, G. Zangardi, G. Abbati, E. Ascari, and L. Roncucci. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colo-rectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry Ann. Onc., June 1, 2004; 15(6): 940-946.
40. M Ponz de Leon, P Benatti, F Borghi, M Pedroni, A Scarselli, C Di Gregorio, L Losi, A Viel, M Genuardi, G Abbati, G Rossi, M Menigatti, I Lamberti, G Ponti, and L Roncucci Aetiology of colo-rectal cancer and relevance of monogenic inheritance**.**Gut, January 1, 2004; 53(1): 115-122.
41. L. H. Colbert, T. J. Hartman, N. Malila, P. J. Limburg, P. Pietinen, J. Virtamo, P. R. Taylor, and D. Albanes. Physical Activity in Relation to Cancer of the Colon and Rectum in a Cohort of Male Smokers Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., March 1, 2001; 10(3): 265 - 268.
42. Hermanek P. Pathology of colo-rectal cancer În: Blaiberg H, Rougier Ph, Wilke H-J. Management of colo-rectal cancer. London: Martin Dunitz Ltd 1998: 35-54.
43. Reeders JWAJ. Neoplastic and inflammatory diseases of the colon. În: Gourtsoyiannis G, Ros PR. Syllabus - Radiologic-pathologic correlations. European Radiology 1999; 9(supl. 2); S135-S156.
44. Buetow PC, Buck JL, Carr NJ, Pantongrag-Brown L. Colo-rectal adenocarcinoma: Radiologic-pathologic correlations. Radio-Graphics 1995; 15:127-146.
45. Lazăr L. Istoria naturală. În: Lazăr L. Cancerul rectal. Editura Sincron 1992: 41-47.
46. Reeders JWAJ. Neoplastic and inflammatory diseases of the colon. În Radiologic-Pathologic Correlations, Suppliment 2 to European Radiology 1999 vol 9: S135-S156.
47. Buetow PC, Buck JL, Carr NJ, *et al*. Colo-rectal adenocarcinoma: Radiologic-pathologic correlations. Radio-Graphics 1995; 15:640-648.
48. McCarty PA, Rubesin SE, Levine MS, *et al*. Colon cancer: morphology detected with barium enema examination versus histopathologic stage. Radiology 1995 197: 683-687.
49. QW Jass JR. Future role of the pathologist in reporting colo-rectal cancer. World J. Surg. 1997, 21: 688-693.
50. ZW Gădălean V., Lazăr L. Anatomia patologică În: Lazăr L. ed. Cancerul rectal. Cluj-Napoca, Editura Sincron, 1992: 48-54.
51. National Cancer Institute. Cancer statistics review 1973-1987. NIH publication no. 90-297. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1990.
52. Buetow PC, Buck JL, Carr NJ, Pantongrag-Brown L. Colo-rectal adenocarcinoma: Radiologic-pathologic correlations. Radio-Graphics 1995; 15:127-146.
53. Slevin ML. Adjuvant treatment for colo-rectal cancer. BMJ. 1996 Feb 17;312(7028):392–393.
54. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet. 1994 Sep 10;344(8924):707–711.
55. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, *et al*. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991 Mar 14;324(11):709–715.
56. Henson DE, Hutter RV, Sobin LH, Bowman HE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with colo-rectal carcinoma. A basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. Task Force for Protocols on the Examination of Specimens from Patients with Colo-rectal Cancer. Arch Pathol Lab Med. 1994 Feb;118(2):122–125.
57. Ng IO, Luk IS, Yuen ST, Lau PW, Pritchett CJ, Ng M, Poon GP, Ho J. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathologic features. Cancer. 1993 Mar 15;71(6):1972–1976.
58. Chan KW, Boey J, Wong SK. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. Histopathology. 1985 Dec;9(12):1319–1327.
59. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. Lancet. 1986 Nov 1;2(8514):996–999.
60. Campbell F, Griffiths DF. Quantitative audit of the content of histopathology reports. J Clin Pathol. 1994 Apr;47(4):360–361.
61. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, Eng C, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH.Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. Cancer. 2007 Mar 26;
62. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review.J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99(6):433-41.
63. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG.Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol. 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
64. Law CH, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna SS, Khalifa M, Smith AJ.Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. J Surg Oncol. 2003 Nov;84(3):120-6.
65. Bilchik AJ, DiNome M, Saha S, Turner RR, Wiese D, McCarter M, Hoon DS, Morton DL.Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer: preliminary results.Arch Surg. 2006 Jun;141(6):527-33; discussion 533-4.
66. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F,

Zardo L, Rosso R. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. Ann Surg. 2002 Apr;235(4):458-63
67. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. Ann Surg. 2002 Oct;236(4):416-21;
68. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, Regina G, Roncoroni L. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colo-rectal cancer. Eur J Cancer. 2005 Jan;41(2):272-9.
69. Northover JMA. Staging and management of colo-rectal cancer. World j Surg. 21, 627-677, 1997
70. Dukes CE. The spread of cancer of rectum. Br. J. Surg. 1930; 12:643-8. şi Dukes CE.The classification of cancer of the rectum. J. Pathol. Bacteriol. 1932; 35:323.
71. Buetow Pc, RadioGraphics 1995, 15: 127-146
72. Jass JR Future role of the pathologist in reporting colo-rectal cancer. World J Surg. 21, 688-693, 1997.
73. Greene FL, Page DL, Fleming ID, *et al*, eds. *AJCC* Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
74. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2007.
75. American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer. 113-124.
76. Balch GC, De MEo A, Guillem. Modern management of rectal cancer: A 2006 update. World J Gastroenterol. 2006;12:3186-3195.
77. Hawk ET, Levin B. Colo-rectal cancer prevention. J Clin Oncol. 2005;23:378-388
78. Hendriks YMC, de Jong AE, Morreau H, *et al*. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colo-rectal Carcinoma): A guide for clinicians. CA Cancer J Clin. 2006;56:213-225.
79. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colo-rectal cancer. CA Cancer J Clin. 2003;53:44-55.
80. Libutti SK, Salz LB, Rustgi AK, Tepper JE.. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Heilman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 1061-1109.
81. Libutti SK, Tepper JE , Salz LB, Rustgi AK, Cancer of the rectum. In: DeVita VT, Heilman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 1110-1124.
82. Locker GY. Lynch HT. Genetic factors and colo-rectal cancer in Ashkenazi Jews. Familial Cancer. 2004; 3:215-221.
83. National Comprehensive Cancer Network. Colon/rectal cancer and colo-rectal cancer screening. Available at: www.nccn.org. Accessed October 2006.
84. Niederhuber JE, Cole CE, Grochow L, *et al*. Colon cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. Kastan MB, McKenna WG, eds. Clinical Oncology. Philadelphia, PA. Elsevier: 2004: 1877-1941.
85. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition staging. J Natl Cancer Inst. 2004:96:1420-1425.
86. Regine WF, Hanna N, DeSimone P, Cohen AM. Cancer of the Rectum. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. Kastan MB, McKenna WG, eds. Clinical Oncology. Philadelphia, PA. Elsevier: 2004: 1942-1965.
87. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, *et al*. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: A consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colo-rectal Cancer. CA Cancer J Clin. 2006;56:160-167.
88. Rodriguez-Bigas MA, Lin EH, Crane CH. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E, eds. Cancer Medicine 6. Hamilton, Ont: BC Decker; 2003. 1635-1666
89. Jemal A, Murray T, Ward E *et al*. Cancer statistics, 2005. CACancer J Clin 2005;55:10-30.
90. Greene FL, Page DL, Fleming I *et al*. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
91. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer 2002. Am Surg2002;236:416-442.
92. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC *et al*. Family history of colo-rectal adenomatous polyps and increased risk for colo-rectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905.
93. Bonelli L, Martines H, Conio M *et al*. Family history of colo-rectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumors of the large bowel: A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517.
94. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD, and Fazio VW. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colo-rectal polyps. Gastroenterology 109: 1801-1807,1995.
95. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Ricker RR, Silverman JF, and Weirman JA. Endoscopically removed malignant colo-rectal polyps: clinical pathological correlations. Gastroenterology 108: 1657-1665,1995.
96. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hace K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, and Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colo-rectal carcinoma. Gastroenterology 127: 385-394, 2004.
97. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Baudigan T, and Soehendra N. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colo-rectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. Dis Colon Rectum 47: 1789-1797, 2004.
98. Compton CC and Greene FL. The staging of colo-rectal cancer: 204 and beyond. Ca Cancer J Clin 54: 295-308, 2004.
99. Compton CC, Fielding LP, Burkhardt LJ, Connelly B, Cooper HS,Hamilton SR, Hamond H, Henson DE, Hutter RVP, Nagle RB,Nielson ML, Sargent DJ, Taylor CL, Welton M, and Willit C. Prognostic factors in colo-rectal cancer. College of American pathologists consensus statement. Arch Pathol Lab Med 124: 979-994, 2000.

100. Sobin HL, and Green FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pN0. Cancer 2001;92:452.
101. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, Mayer RJ, McDonald JS, Catalano PJ, and Hallard DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 21: 2912-2919, 2003.
102. Sarli L, Bader G, Lusco D, Salvemini C, Dimauro D, Mazzeo A, Regina G, and Roncoroni L. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colo-rectal cancer. European Journal of Cancer 41: 272-279, 2005.
103. Chapuis PH, Dent OF, Bokey EL, Newland RC, and Sinclair G. Adverses to pathological findings as a guide to patient management after curative resection of node positive colon cancer. Br J Surg 91: 349-354, 2004.
104. Newland RC, Dent OF, Lyttle MNB, Chapuis PH, and Bokey EL. Pathological determinants of survival associated with colo-rectal cancer with lymph node metastasis. Cancer 73: 2076-82, 1994.
105. Saha S, Van AG, Beutler T, Wiese D, Schochet E, Badin J, Branigan T, Ming NGP, Bassily N, and David D. Sentinal lymph mapping techniques in colo-rectal cancer. Sem Oncol 31: 374-81,2004.
106. Wiese DA, Sha S, Badin J, Eng PST, Gauthier J, Ashan A, and Yu L. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in colo-rectal carcinoma. Arch Pathol Lab Med 124: 1759-1763, 2000.
107. Bertagnolli M, Miedema B, Redstone M, Dowell J, Niedwiecki D, Fleshman J, Bem J, Mayer R, Zinner M, Compton C. Sentinal node staging of resectable colon cancer. Results of a multicenter study.Ann Surg 240: 624-630, 2004.
108. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, Kim VN, Takiyama O, Seshimo I, Ikinago M, Ikita M, Sikamoto M, Matsurra N, and Monden M. Immunohistochemical assessment of localization of frequency of micrometastasis in lymph nodes of colo-rectal cancer. Clin Cancer Research 8: 759-767, 2002.
109. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK *et al*. Endoscopically removed malignant colo-rectal polyps, clinical pathologic correlations. Gastroenterology 1995;108:1657-1665.
110. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colo-rectal polyps. CA Cancer J Clin 1997;47:93-112.
111. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE *et al*. Prognostic factors in colo-rectal carcinomas arising in adenomas. Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985;89:328-336.
112. Crawley JP, Petras RE, Carey WD *et al*. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive cancer? Gastroenterology 1986;91:419-427.
113. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L *et al*. Colo-rectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594-642.
114. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D *et al*. Carcinoma of the colon: Detection and Preoperative staging by CT. AJR 1988;150:301-306.
115. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. Semin Oncol 1991;18:381-387.
116. Lacy AM, Garcia-Valdecasa JC, Delgado S *et al*. Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomized trial. Lancet 2002;359: 2224-2229.
117. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004;350(20):2050-2059.
118. Wishner JD, Baker JW Jr, Hoffman GC *et al*. Laparoscopicassisted colectomy. The learning curve. Surg Endosc 1995;9(11):1179-1183.
119. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 1995;(19):51-56.
120. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR *et al*. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22(16):3408-3419.
121. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ *et al*. Prognostic factors in colo-rectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):979-994.
122. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colo-rectal metastases. Semin Oncol 1999;26:514-523.
123. Fong J, Cohen AM, Fortner JG *et al*. Liver resection for colo-rectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-946.
124. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB *et al*. Elective bowel resection for incurable stage IV colo-rectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. J Am Coll Surg 2003; 196:722-728.
125. Fraker DL, Soulen M. Regional therapy of hepatic metastases. Hematol Onc Clin N Am 2002; 16:947-967.
126. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, *et al*. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colo-rectal cancer. J Clin Oncol.2005;23(15):3502-3508.
127. Hedrick E, Hurwitz H, Sarkar S *et al*. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colo-rectal cancer. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):3517.
128. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF *et al*. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colo-rectal cancer. J Clin Oncol 2004;22(1):23-30.
129. Lokich J, Ahlgren J, Gullo J *et al*. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colo-rectal cancer: a Mid-Atlantic Oncology Program study. J Clin Oncol 1989;7:425-432.
130. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colo-rectal cancer. Sem Oncol 2003;30:349-360.
131. Renehan AG, Matthias E, Saunders MP *et al*. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection

for colo-rectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2002;324:1-8.
132. Benson III AB, Desch CE, Flynn PJ *et al*. 2000 Update of American Society of Clinical Oncology colo-rectal cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 2000;18:3586-3588.
133. Desch CE, Benson AB III, Smith TJ *et al*. Recommended colo-rectal cancer surveillance guide–lines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999;17:1312-1321.
134. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: Pros and cons. Semin Oncol 1999;26:556-560.
135. Winawer S, Fletcher R, Rex D *et al*. Colo-rectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale- Update based onnew evidence. Gastroenterology 2003;124:544-580.
136. Green RJ, Metlay JP, Propert K *et al*. Surveillance for secondprimary colo-rectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. Ann Int Med 2002;136:261-269.
137. Pfister DG, Benson AB, Somerfield MR. Surveillance strategies after curative treatment of colo-rectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2375-2382.
138. Martin EN, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patients after primary resection of colo-rectal carcinoma. Ann Surg 1985;202:310-317.
139. Moffat FL Jr, Pinsky CM, Hammershaimb L *et al*. Clinical utility of external immunoscintography with IMMU-4 technetium-99m Fab1 antibody fragment in patients undergoing surgery for carcinoma of colon and rectum: Results of a pivotal, phase II trial. J Clin Oncol 1996;14:2295-2305.
140. Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colo-rectal cancer. Semin Oncol 1999;26:577-583.

N. CANCERUL DE RECT

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Sunt câteva elemente care deosebesc cancerul de rect de cel de colon sub aspectul diagnosticului dar şi al tratamentului.

- Accesibilitatea rectului pentru degetul explorator face ca precocitatea diagnosticului să fie posibilă pentru leziunile rectului ampular inferior şi mijlociu.
- Situaţia sa anatomică profundă în pelvis face ca tumora care iniţial este localizată la nivelul peretelui rectal prin evoluţia sa să depăşească peretele rectal şi fascia mezorectului invadând structurile vecine şi făcând imposibilă rezecţia tumorii cu viză curativă.
- Proximitatea rectului cu sfincterul anal, împarte procedurile chirurgicale de îndepărtare a tumorii în două mari categorii, rezecţia anterioară de rect şi excizia abdomino-perineală a rectului, care va ridica şi aparatul sfincterian. Limita anatomică a acestor două mari tipuri de intervenţii chirurgicale translată la nivelul rectului a coborât foarte mult în prezent datorită îmbunătăţirii mijloacelor terapeutice dar ea trebuie să respecte principiul securităţii oncologice şi totodată să crească calitatea vieţii ori de câte ori este posibil.
- Vecinătatea rectului cu sistemul urogenital şi cu plexul hipogastric face ca orice intervenţie chirurgicală de amploare mare sau care nu respectă inervaţia să determine tulburări urinare sau ale erecţiei şi ejaculării la bărbat.
- Tratamentul multimodal actual al cancerului de rect oferă posibilitatea tratamentului neoadjuvant reprezentat în principal de chimio-radioterapie preoperatorie să realizeze elementele de „*downstaging*" şi „*downsizing*" care pot converti o leziune considerată iniţial inoperabilă într-o leziune rezecabilă [1, 2].

TIPURI HISTOLOGICE ALE CANCERULUI RECTAL, CLASIFICARE OMS

- Adenocarcinom
- Carcinom medular
- Adenocarcinom mucinos (coloid)
- Carcinom cu celule în inel cu pecete
- Carcinom scuamo-celular
- Carcinom adenoscuamous
- Carcinom cu celule mici
- Carcinom nediferenţiat
- Altele

GRAD HISTOLOGIC

- Grad 1 – tumoră bine diferenţiată
- Grad 2 – tumoră moderat diferenţiată
- Grad 3 – tumoră slab diferenţiată
- Grad 4 – tumoră nediferenţiată

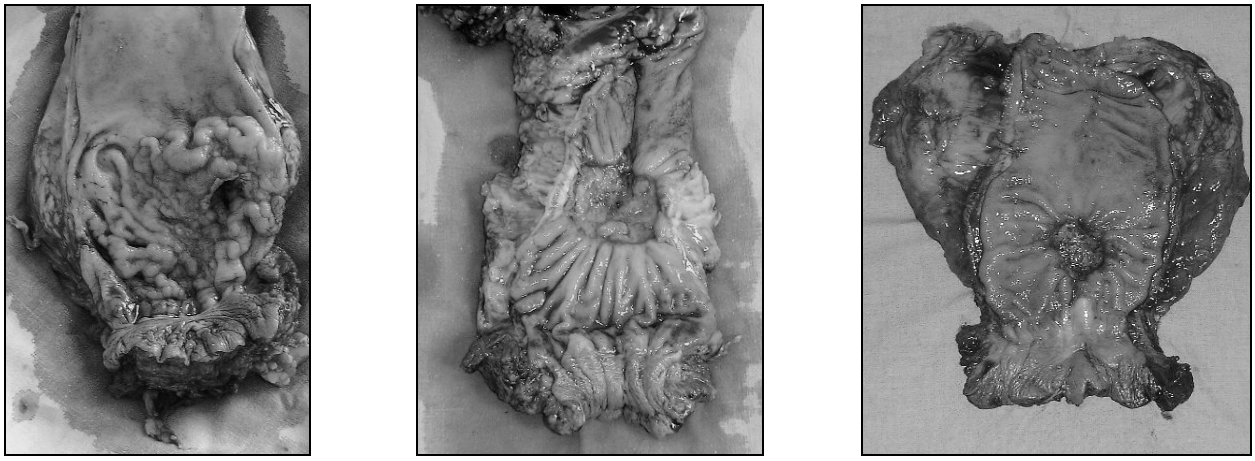
CLASIFICARE ÎN FUNCŢIE DE AGRESIVITATE

1. Agresivitate scăzută: tumorile bine şi moderat diferenţiate.

2. Agresivitate crescută: tumorile slab diferenţiate şi cele nediferenţiate [3, 4].

Configuraţia tumorală este reprezentată de forme variate ca, de exemplu, vegetantă, pediculată sau sesilă, ulcerată, infiltrativă difuz sau stenozantă circular.

În marea majoritate a cazurilor, cancerul de rect este un adenocarcinom. Oarecum legat de dezvoltarea ontogenetică a intestinului primitiv, cancerele rectului, segment dezvoltat din ansa terminală a intestinului primitiv vor fi reprezentate în marea majoritate a cazurilor de adenocarcinoame, iar cele dezvoltate din segmentul terminal respectiv canalul anal care se dezvoltă din cloaca primitivă vor fi carcinoame scuamoase. Aceste două mari tipuri de cancere au aproape acelaşi comportament clinic dar au tratament complet diferit.



a b c

Figura 47.52 a–c. Tumori rectale, aspect macroscopic endoluminal (Clinica III Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon).

Ca şi în cazul cancerului colonic, cele mai frecvente stări preneoplazice sunt reprezentate de polipii adenomatoşi şi cei viloşi, polipoza adenomatoasă familială şi rectocolita ulcerohemoragică.

Melanomul malign este o formă de cancer de rect foarte rară ca localizare la acest nivel, dar care are un prognostic deosebit de nefavorabil.

Din punct de vedere anatomopatologic sunt câteva elemente esenţiale pe care examenul anatomopatologic trebuie să le aibă în vedere [5, 6, 8].

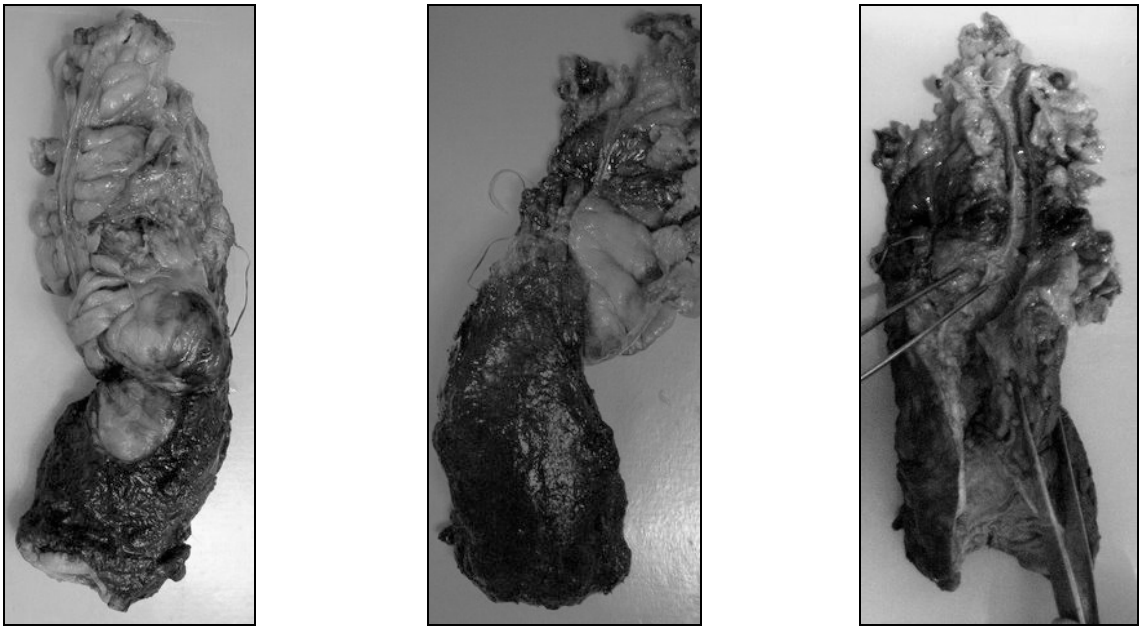
Marginile longitudinale (proximale şi distale), sunt reprezentate de tranşa de secţiune cea mai apropiată de tumoră şi care trebuie examinată microscopic dacă este la distanţă mai mică de 5 cm de tumoră sau, după unii autori (Quirke P.), mai mică de 3 cm. Există şi conceptul de „*closed shave*", care semnifică o secţiune distală la 1 cm de marginea tumorală, cu intenţia de a păstra cu orice risc aparatul sfincterian şi a practica o rezecţie anterioară foarte joasă de rect. Acest concept însă presupune acceptarea unui risc crescut de recidivă locală.

Relaţia tumorii cu reflecţia peritoneală este un alt reper deosebit de important şi care trebuie apreciat după examinarea aspectului exterior al specimenului chirurgical pornind de la faţa anterioară a sa. Astfel, vom avea tumori care se găsesc complet deasupra reflecţiei peritoneale şi care am putea accepta că se comportă ca un cancer de colon. Altele se găsesc parţial deasupra şi parţial dedesubt şi altele, care au rata cea mai mare de recidivă locală, sunt complet sub reflecţia peritoneală. La această ultimă categorie vor trebui analizate marginile circumferenţiale, pentru invazia lor de către tumoră respectiv a ţesutului conjunctiv din zonele care nu sunt acoperite de peritoneu. Anterior această regiune corespunde rectului aflat sub fundul de sac Douglas, pe când posterior este o zonă de formă triunghiulară al cărei vârf se află superior la locul unde începe mezocolonul sigmoid.

Distanţa minimă dintre tumoră şi marginea circumferenţială este analizată după colorarea specimenului cu un tuş şi ea trebuie să fie peste 1 mm. Dacă tumora este la mai puţin de 1 mm atunci se consideră rezecţia incompletă, procedeul rezecţional are caracter paliativ, iar rata de recurenţa locală este foarte crescută.

Această interesare a marginilor circumferenţiale poate fi produsă de către tumoră, de către vene cu trombi tumorali, de limfatice, de ganglioni sau chiar de depozite tumorale din mezorect care sunt discontinue faţă de tumoră, dar care pot reprezenta ganglioni complet metastazaţi [9–11].

Numărul ganglionilor ce trebuie examinaţi trebuie să fie minim 12. Se consideră N1 dacă sunt interesaţi metastatic 1–3 ganglioni şi N2 dacă numărul ganglionilor metastazaţi este peste 3. Pentru încadrarea în clasificarea Dukes va fi necesară examinarea ganglionului apical care reprezintă ganglionul ataşat ligaturii venoase celei mai importante.



a b c

Figura 47.53 a–c. Specimen chirurgical, rezecție anterioară de rect cu excizie totală de mezorect, anvelopa mezorectală intactă colorată cu tuş de India (Laboratorul de anatomie-patologică, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).

Excizia completă a mezorectului în tratamentul chirurgical al cancerului rectal ampular mijlociu şi inferior a adus o scădere spectaculoasă a ratei de recidivă locală [6].

Calitatea actului chirurgical poate fi apreciată de examenul anatomopatologic. Planul in care se efectuează disecția mezorectului reprezintă nu numai predicția pozitivării marginilor circumferențiale dar poate anticipa şi recidiva locală şi chiar supraviețuirea.

După Phil Quirke în cazul rezecției anterioare joase sau foarte joase de rect, aceasta poate fi împărțită în trei categorii de la situația cea mai corectă la situația cea mai critică în care recidiva locală are un grad foarte mare de probabilitate:

- *disecția în planul fasciei mezorectului.* Mezorectul este neted, fără distrugeri ale sale şi ale grăsimii mezorectului, cu fascia intactă. Se acceptă un mic defect de disecție dar care să nu depăşească 5 mm în suprafață sau în profunzime.
- *disecție în plan intramezorectal.* Mezorect disecat în totalitate dar cu neregularități ale suprafeței sale, cu conizare distală. Margini circumferențiale neregulate.
- *disecție în planul musculaturii proprii a rectului.* Prezintă zone de lipsă importantă a fasciei şi a mezorectului cu musculatura proprie a rectului vizibilă pe unele locuri. Margini circumferențiale neregulate formate pe unele locuri de stratul muscular propriu al rectului [9, 10, 25–27].

Excizia completă de mezorect, efectuată în planul fasciei mezorectului împreună cu chimioradioterapie preoperatorie au redus rata recurenței locale de la 19% la 1% (trialul CR07).

De asemenea, în cazul exciziei abdomino-perineale a rectului Phil Quirke propune un plan de evaluare a calității actului chirurgical şi implicit a riscului de recidivă locală având drept parametru principal planul de excizie chirurgicală a rectului şi canalului anal astfel:

- *excizie în planul ridicătorilor anali*, care este situația ideală pentru evitarea recidivei locale şi în care specimenul conține un cilindru din ridicători anali evitându-se astfel obținerea unui specimen cu aspect de „cotor de măr”;
- excizie în planul sfincterului este o excizie critică dar ca risc cu valoare intermediară între precedenta şi următoarea, coleretul de muşchi ridicători anali lipseşte sau este incomplet, marginile de rezecție sunt la suprafața sfincterului, iar specimenul are aspectul de „cotor de măr”.

– excizie în plan intrasfincteric sau submucos, situație în care disecția a pătruns profund submucos sau chiar a perforat tumora. Este o excizie considerată incompletă având riscul cel mai ridicat de recidivă locală [32].

Prezența reziduului tumoral va fi apreciată şi specificată astfel.

RX – Prezența reziduului tumoral nu poate fi apreciată

R0 – Fără reziduu tumoral

R1 – Reziduu tumoral microscopic

R2 – Reziduu tumoral macroscopic.

STADIALIZAREA CANCERULUI RECTAL

CLASIFICAREA DUKES – 1932

Dukes A: invazia tumorală a peretelui rectal fără a trece de *muscularis propria*.

Dukes B: invazia peretelui rectal în totalitate.

Dukes C: afectarea ggl limfatici locali.

CLASIFICAREA DUKES MODIFICATĂ ASTLER ŞI COLLER

Stadiul A – include tumori dezvoltate la nivelul peretelui intern al colonului şi rectului (>90% supraviețuire la 5 ani)

Stadiul B1 – include tumori care au invadat muscularis propria colonică sau rectală fără a o penetra (85% supraviețuire la 5 ani)

Stadiul B2 – tumora a infiltrat şi penetrat muscularis propria a peretelui colonic sau rectal dar nu s-a extins la nivelul ggl limfatici (70–85% supraviețuire la 5 ani)

Stadiul C1 – include tumori care au invadat ggl–limfatici locali fără implicarea ggl. apicali

Stadiul C2 – invazie ggl locală şi ggl. apicali (30–60% supraviețuire la 5 ani)

Stadiul D – include tumori care au metastazat la distanță (ficat, plămân, os) (5% supraviețuire la 5 ani)

CLASIFICAREA TNM

Clasificarea **TNM** este un sistem de stadializare recomandat de *American Joint Commission on Cancer*

„T” este utilizat pentru a descrie mărimea şi extensia tumorii primare. Se descriu 5 grade (0–4) în stadializarea T. Cu cât gradul este mai mare, cu atât afectarea în profunzime a peretelui intestinal este mai mare.

Tis caracterizează o tumoră localizată intraepitelial sau la nivelul laminei proprii (*in situ*).

„N” este utilizat pentru a descrie dacă ggl limfatici sunt invadați tumoral şi numărul ggl afectați.

– N0 – fără ggl. limfatici afectați
– N1 – 1–3 ggl limfatici afectați
– N2–3 mai mult de 3 ggl limfatici sunt afectați.

„M” este utilizat pentru a descrie dacă neoplazia a metastazat la distanță

– M0 – nu există metastaze
– M1 – prezența metastazelor la distanță [4].

pTNM

– p – clasificare TNM anatomo-patologică
– c – clasificare TNM clinică
– T – se referă la tumora primară care nu a fost tratată anterior.
– pT – implică rezecția tumorii primare sau biopsierea adecvată pentru evaluarea categoriei pT.
– pN – implică îndepărtarea adecvată a ggl. limfatici pentru a se valida metastazarea ggl.
– pM – implică examinarea microscopică a leziunilor secundare situate la distanță.

SUBCLASIFICARE (OPȚIONALĂ) A T3, T4

- T3a – invazie minimă: invazie a mai puțin de 1 mm dincolo de *muscularis propria*
- T3b – invazie uşoară: invazie de 1–5 mm dincolo de *muscularis propria*
- T3c – invazie moderată: invazie mai mare de 5–15 mm dincolo de marginea de *muscularis propria*
- T3d – invazie extinsă: invazie mai mare de 15 mm dincolo de marginea de *muscularis propria*
- T4a – invazie directă a altor organe
- T4b – invazie şi/sau perforare a peritoneului visceral

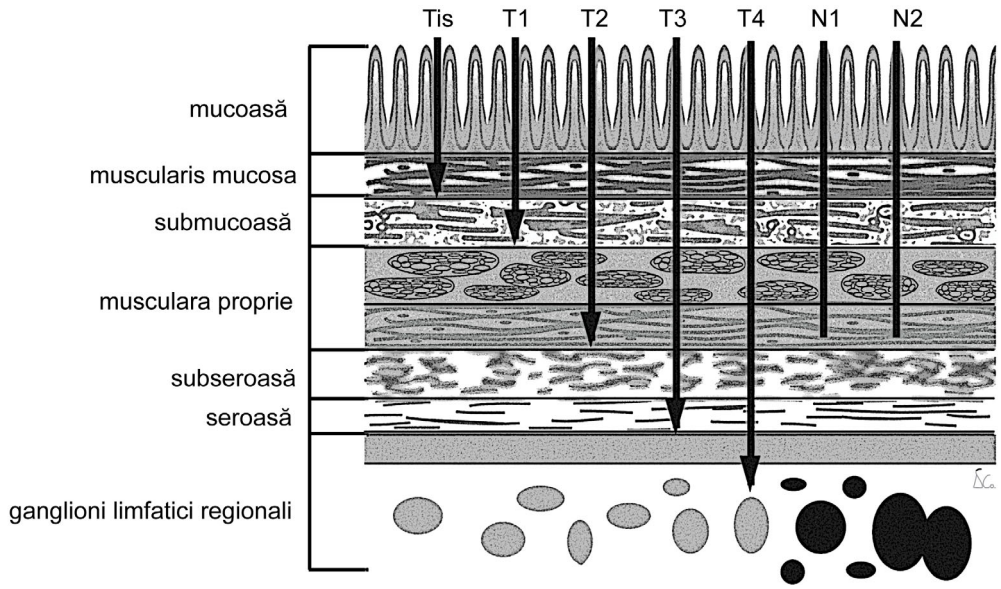


Figura 47.54. Stadializarea TNM a cancerului rectal.

Tabelul 47.1

Stadializarea cancerului rectal (*Cancer Research* UK 2004) [23]

UICC/TNM		**Clasificarea Dukes modificată**
Stadiul 0	Carcinom *in situ*	A
	Tumora invadează submucoasa	
Stadiul I	Tumora invadează muscularis propria (T2)	
	Fără afectare ggl, fără metastaze la distanță	
	Tumora invadează si depășește muscularis propria (T3)	
Stadiul II	Tumora invadează alte organe (T4)	B
	Fără afectare ggl, fără metastaze la distanță	
	1–3 ggl limfatici regionali afectați – orice T (N1)	
Stadiul III	4 sau mai mulți ggl regionali implicați (N2)	C
	Fără metastaze la distanță, orice T	
Stadiul IV	Metastaze la distanță (M1)	D
	Orice T și orice N	

Tabelul 47.2

American Joint Committee on Cancer (1997)

TNM	**Dukes modificat**	**Descriere**
T1N0M0	A	Limitat la submucoasă
T2NOM0	B1	Limitat la muscularis propria
T3N0M0	B2	Extensie transmurală
T2N1M0	C1	T2 ggl afectați macroscopic la nivelul a. mezenterice inf.
T3 N1M0	C2	T3, ggl afectați macroscopic la nivelul a. mezenterice inf.
T4	C2	Invazia organelor adiacente
Orice T, M1	D	Prezența metastazelor la distanță

GRUPURI ggl. REGIONALE (N)

- pNx – ggl. limfatici regionali nu pot fi evaluați
- pN0 – nu există metastaze în ggl limfatici regionali
- pN1 – metastaze prezente în 1–3 ggl limfatici
- pN2 – metastaze în 4 sau mai mulți ggl. limfatici

Grupurile ganglionare limfatice regionale ale rectului sunt: ganglionii perirectali, sigmoidieni mezenterici, a. mezenterică inferioară, laterali sacrați, presacrați, iliaci interni, promonto-sacrați, rectali superiori, mijlocii şi inferiori. Dacă 12–15 ganglioni limfatici examinați sunt negativi atunci ei sunt factori de prognostic favorabil. Examenul anatomo-patologic relevă numărul exact de ggl examinați şi numărul de ggl pozitivi.

DIAGNOSTIC ŞI STADIALIZARE PRETERAPEUTICĂ

DIAGNOSTIC CLINIC

- Simptomatologia clinică este dominată de *rectoragii* şi *eliminări de mucus* sub forma unor emisii gleroase care însoțesc scaunul terminal sau sunt eliminate între scaune.
- **Rectoragiile** au ca şi caracteristică eliminarea de sânge roşu, proaspăt, amestecat cu scaunul spre sfârşitul scaunului sau poate fi o emisie numai de sânge cu cheaguri care apare după senzația falsă de scaun, dar este însoțită de emisia de mucus.
- **Tenesmele** sunt un alt simptom care poate semnifica prezența unei formațiuni în ampula rectală care determină senzația imperioasă de defecație care este falsă nefiind urmată de evacuarea de materii fecale sau de sânge şi glere.
- **Durerea** apare mai târziu când tumora are un grad avansat de evoluție locală şi este percepută ca durere cu iradiere dorsală, sacrată, sau perineală.
- **Tulburările de tranzit** nu sunt absolut caracteristice, în afară de scaunele diareice sau fals diareice care apar atunci când tumora, prin mărime sau prin dispoziția circulară, îngustează lumenul până la dimensiunea care face greu posibil tranzitul. În această situație, materiile fecale acumulate deasupra obstacolului vor fi evacuate parțial, dar în mod repetat sub formă de scaune diareice care conțin şi mucus.
- Scaunele subțiri, sub formă creionată, apar atunci când lumenul este micşorat circular şi permite doar evacuarea unui bol fecal de mici dimensiuni sub formă creionată.
- **Incontinența sfincteriană anală** apare atunci când tumora este avansată local, infiltrând sfincterul anal a cărui funcționalitate o compromite.
- Pe baza acestor simptome se poate ridica suspiciunea de cancer rectal care impune o serie de investigații de confirmare dar şi de apreciere a gradului de evoluție locală şi sistemică ce va permite o stadializare preterapeutică, lucru absolut necesar pentru un tratament multimodal corect al cancerului de rect.
- Următorul pas este efectuarea unui **examen digital anorectal**, care în situația localizării tumorale la nivelul jumătății distale a rectului ampular mijlociu sau la nivelul rectului ampular inferior–canal anal, adică 6–8 cm de la marginea anală corespunzător lungimii degetului explorator, va decela formațiunea tumorală şi va aprecia pe cât posibil o serie de caracteristici precum dimensiunea, dispunerea în raport cu pereții rectului, cu linia dentată sau cu marginea anală, aprecierea libertății lumenului şi gradului de fixitate sau mobilitate locală. Există situații în care o tumoră localizată mai sus în ampula rectală sau chiar la joncțiunea rectosigmoidiană să prolabeze în lumen şi să fie percepută de degetul explorator ca tumoră distală. Oricum nu este o greşeală majoră atât timp cât oricum vor urma şi alte explorări imagistice care vor aduce date suplimentare despre tumoră [1–4, 12–14].

DIAGNOSTIC PARACLINIC

- **Rectoscopia, sigmoidoscopia flexibilă, colonoscopia** sunt explorări imagistice care vor aduce date suplimentare despre tumoră şi vor permite confirmarea histopatologică

pe baza fragmentului bioptic recoltat. Atunci când este posibil, explorarea scopică va fi efectuată pentru tot cadrul colic pentru decelarea unor leziuni sincrone colonice. Dacă acest lucru nu este posibil datorită dimensiunilor tumorii sau poziției sale care obstruează parțial lumenul, atunci restul cadrului colic va fi explorat imagistic prin **clismă baritată**.

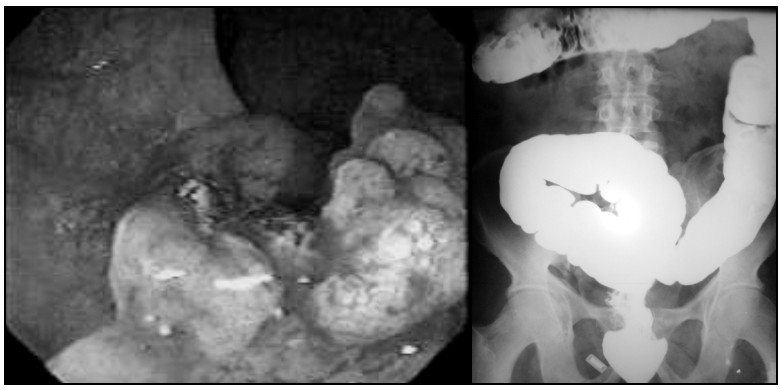


Figura 47.55. Tumoră de rect, imagine colonoscopică şi clismă baritată (Clinica III Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).

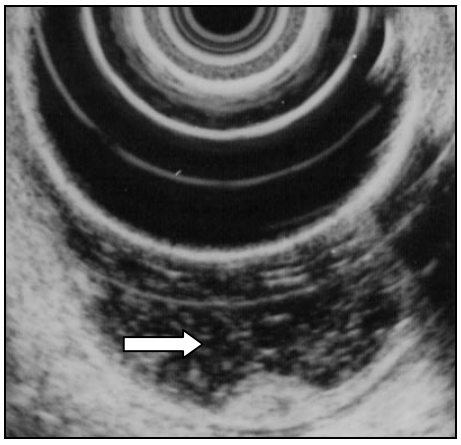


Figura 47.56. Ecografie endorectală, leziune neoplazică localizată pe peretele posterior rectal (Clinica III Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).

După etapa confirmării histopatologice şi a stabilirii localizării, explorările imagistice ulterioare vor realiza stadializarea preterapeutică, prin aprecierea gradului de evoluție locală şi sistemică.

- **Ecografia endorectală** – dificil de executat, dureroasă; în tumorile stenozante şi vegetante de mari dimensiuni mezorectul nu poate fi vizualizat corespunzător; poate diferenția tumorile T1 şi T2. Va distinge cele cinci straturi, respectiv mucoasă, *muscularis mucosae*, țesut conjunctiv din submucoasă, musculară proprie, țesutul conjunctivo-adipos din mezorect sau spațiul subperitoneal, precum şi relația tumorii cu acestea [6, 7, 16, 17].

STADIALIZARE PRETERAPEUTICĂ ECO-ENDORECTALĂ

- uT0 = tumora limitată la mucoasă
- uT1 = tumora limitată la mucoasa şi *muscularis mucosae*
- uT2 = tumora penetrează dar nu depăşeşte *muscularis propria*
- uT3 = tumora penetrează *muscularis propria* fără invazia altor structuri vecine.
- uT4 = tumora invadează structuri vecine.

Este utilă pentru cancerele rectale jos situate la care nu se va tenta un procedeu rezecțional cu păstrarea sfincterului, pentru a aprecia gradul de extensie locală. Nu ne va da detalii importante despre mezorect şi relația tumorii cu acesta [18, 19].

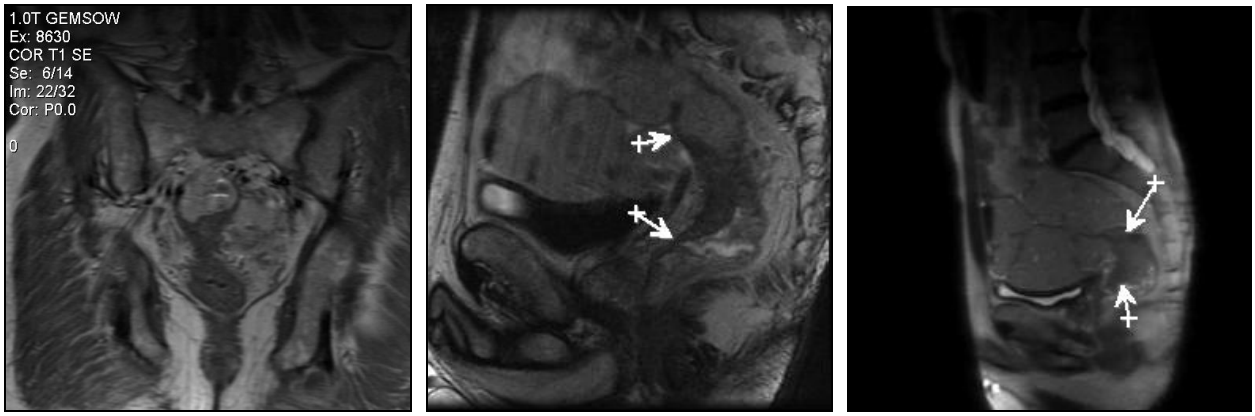


Figura 47.57. IRM pelvină, secțiune axială ponderată în T2, neoplasm de rect cu invazia fasciei rectale (Clinica radiologică, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).

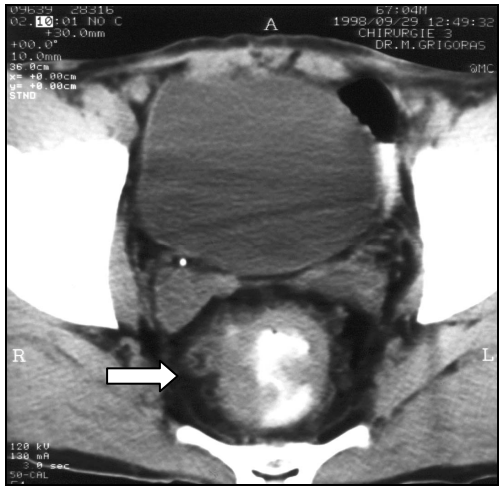


Figura 47.58. CT pelvină, secțiune axială CT prin ampula mijlocie- inferioară, leziune neoplazică rectală cu invazie a aripioarei rectale drepte (Clinica radiologică, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).

IRM – diferențiază cu acuratețe tumora şi peretele intestinal, expunând optim caracterele fasciei mezorectale. Rolul principal al acestei explorări este de a ne ajuta să identificăm preoperator acele tumori care au un risc major de a avea margini circumferențiale pozitive şi astfel să poată beneficia de tratament neoadjuvant.

Această explorare permite aprecierea factorilor de prognostic: tumori T3 cu peste 15 mm extensie extramurală, tumori sau adenopatii suspecte care se extind dincolo de fascia mezorectului, tumori T4 cu invazia organelor vecine sau T4 perforate [18, 19, 21].

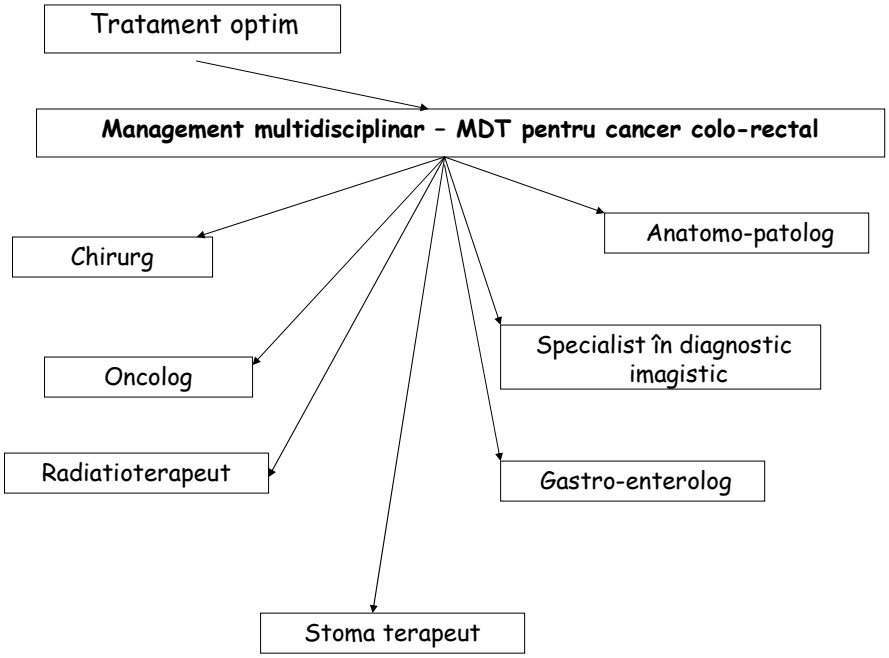
Ecografia hepatică standard şi radiografia toracică vor pemite decelarea leziunilor secundare metastatice, desigur numai a acelora care sunt accesibile acestor explorări.

CT ficat şi pelvis – evaluare complexă a ficatului pentru leziuni metastatice şi a pelvisului având rezoluție slabă pentru peretele intestinal şi fascia mezorectală.

PLANIFICAREA TIPULUI DE TRATAMENT

Tratamentul cancerului de rect este un tratament multimodal care implică o stadializare preterapeutică corectă şi o activitate în echipă multidisciplinară.

Tratamentul optim a suferit în decursul timpului ajustări multiple astfel că în prezent, în stadii precoce şi cu o stadializare preterapeutică corectă este posibilă coborârea limitei de rezecție cu păstrarea aparatului sfincterian şi creşterea calității vieții, dar desigur în limitele securității oncologice.



Plecând de la tratamentul chirurgical clasic care împarte procedeele chirurgicale în două mari categorii – rezecție anterioară de rect şi respectiv excizie abdominoperineală a rectului consacrată sub termenul de amputație abdominoperineală a rectului –, a existat o tendință permanentă spre evitarea unei colostomii permanente, deci un procedeu de salvare a sfincterului anal.

Acest lucru presupune o coborâre a limitei de rezecție efectuate în condiții de siguranță oncologică, care să nu ducă la o creştere a ratei de recidivă locală.

Există o serie de etape absolut obligatorii care să permită alegerea unui anumit tip de intervenție chirurgicală şi care sa minimizeze riscul recidivei locale:

- Diagnostic şi stadializare preterapeutică
- Planificarea tipului de tratament (rolul echipei multidisciplinare)
- Tratament neoadjuvant
- Tratament chirurgical
  - Rezecție
  - Excizie abdominoperineală (amputație)
- Evaluare anatomopatologică
- Aplicarea tratamentului adjuvant

O mențiune specială pentru cazurile în care se apreciază un procedeu rezecțional care să păstreze sfincterul este studiul absolut necesar al funcției sfincterului anal pentru a evita situația în care un procedeu rezecțional jos sau foarte jos pe un sfincter cu o funcționalitate redusă, lax va duce la obținerea unei colostomii perineale în locul uneia abdominale.

TRATAMENTUL NEOADJUVANT

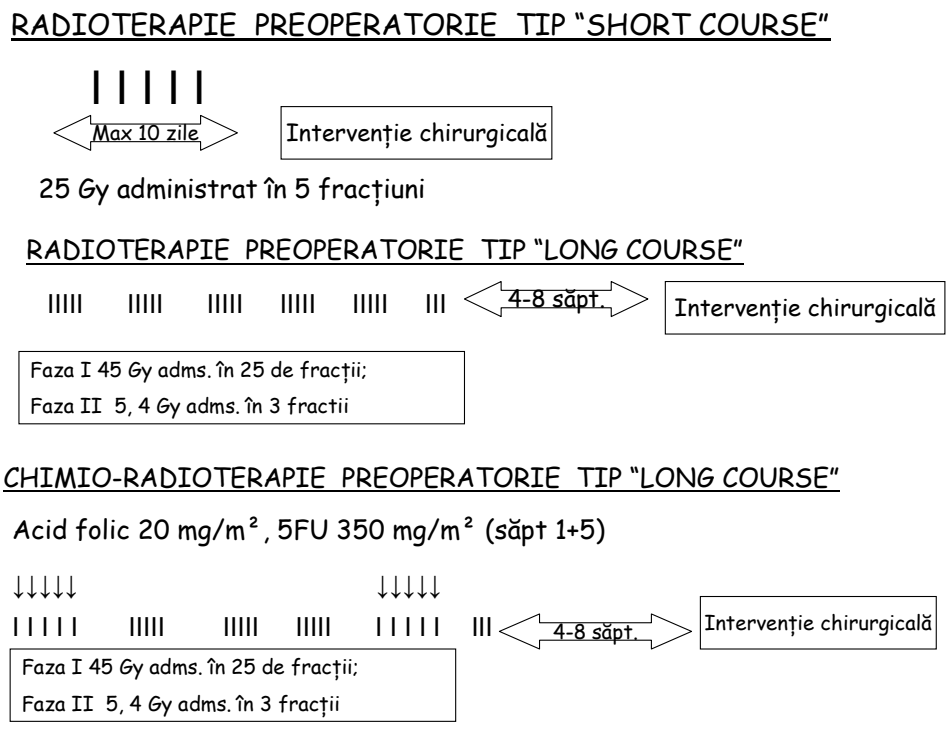
Scopul său este:

- scăderea recurenței locale, îmbunătățirea prognosticului
- *downstaging* şi/sau *downsizing* facilitând tratamentul chirurgical eventual rezecțional.
- prezervarea sfincterului în leziunile jos situate
- îmbunătățirea prognosticului funcțional.

Radioterapia preoperatorie are câteva caracteristici:

- Durata de efectuare – 21–28 zile
- Câmpul de iradiere include tumora şi un câmp peritumoral cu o rază de 2–5 cm, nodulii limfatici presacrați şi cei iliaci interni
- Doza totală de radiații: 45–50 Gy
- Multiple câmpuri de iradiere (2, 3 sau 4)
- Intervenția chirurgicală se practică după 4–6 săptămâni de la terminarea radioterapiei acesta fiind timpul optim pentru obținerea efectului de „*downstaging*" şi „*downsizing*" [31].

Standard internațional al tratamentului neoadjuvant



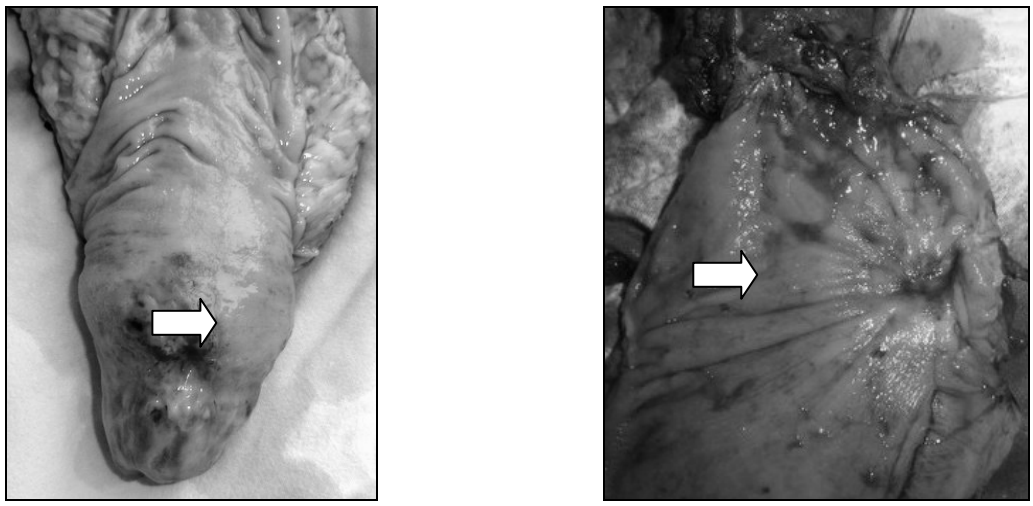


Figura 47.59. Specimene chirurgicale de exicizie abdomino-perineală a rectului, aspect după radioterapie adjuvantă (Clinica III Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon).

REZECȚIA ANTERIOARĂ DE RECT ŞI EXCIZIA TOTALĂ DE MEZORECT

Excizia totală de mezorect descrisă în 1982, de W. Heald chirurg britanic. Avantajele disecției anatomice cu protejarea elementelor plexului hipogastric. Se realizează o disecție atentă a rectului şi mezorectului în planul fasciei mezorectului ceea ce permite o scădere semnificativă a ratei de recidivă locală (tabelele 47.3, 47.4).

Distal rectul se secționează la nivelul planşeului muşchilor ridicători anali. Anastomoza (colo-rectală) se efectuează foarte jos fie manual, fie mecanic, după disecția şi coborârea unghiului splenic al colonului cu sau fără confecționarea unui rezervor colonic.

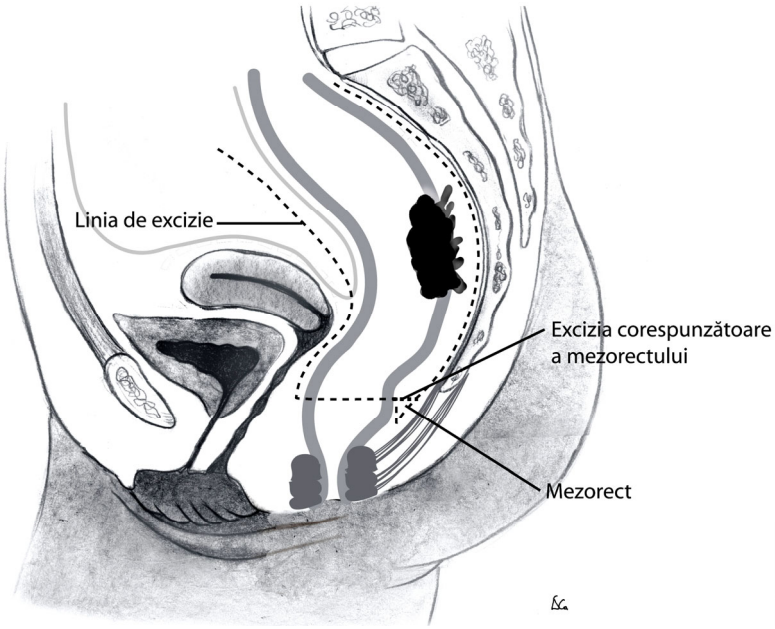


Figura 47.60. Operația Heald – excizia totală de mezorect, asociată rezecției anterioare de rect.

Tabelul 47.3

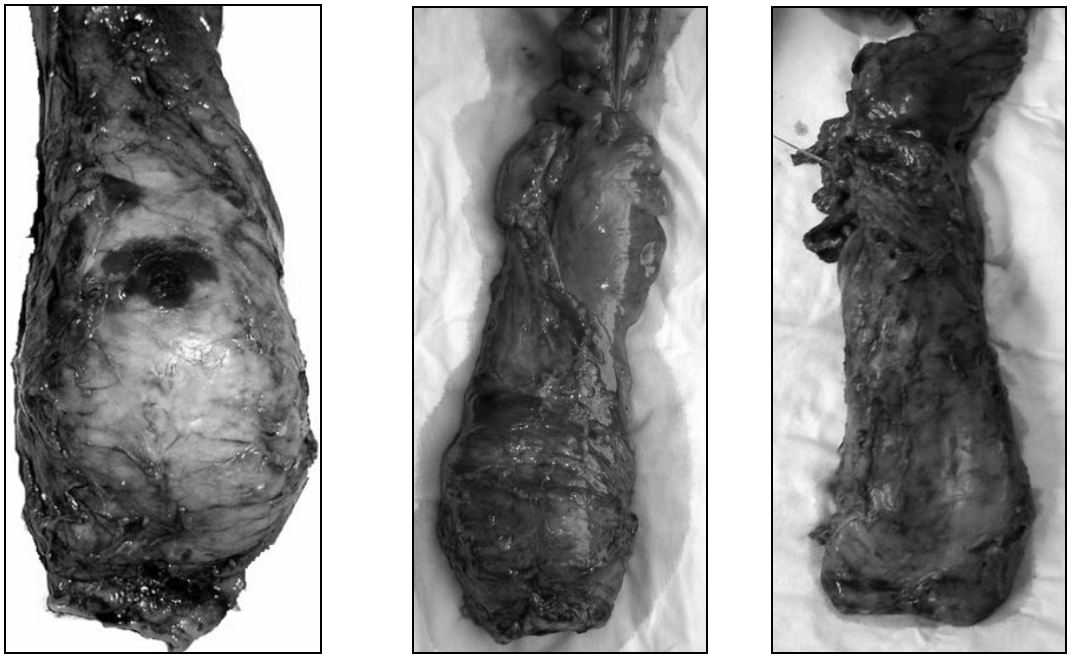
Tratament chirurgical fără excizie totală de mezorect

Autor	An	Nr. pacienți	Tratament adjuvant (+/–)	Recurență locală
Tonak	1982	248	–	**21%**
Philips	1984	1988		**18%**
Heimann	1986	329	–	**16%**
Swedish trial	1996	557	–	**24%**
Arbman	1996	211	–	**19%**
Hugyier	1997	119	ambele	**34%**
NCCTG			Chimio- + radioterapie	**13,5%**

Tabelul 47.4

Tratament chirurgical cu excizie totală de mezorect

Autor	An	Nr. pacienți	Tratament adjuvant (+/–)	Recurență locală
Heald	1988	135	–	**3,5%**
Enker	1995		–	**7,3%**
MacFarland	1993	135	–	**5%**
McCall	1995	1033	–	**7,1%**
Moriya	1995	306	–	**6,2%**
Aitken	1996	103	–	**0%**



a b c

Figura 47.61 a–c. Specimen chirurgical – Rezecția anterioară de rect cu excizia totală de mezorect (Clinica III Chirurgie, Sp. Sf. Spiridon, Iaşi).

Excizia intactă a anvelopei mezorectale se face sub directă vizualizare prin disecția instrumentală cu foarfecele în planul avascular posterior (aşa-numitul „holly plane"), cu evitarea fenomenului de conizare a specimenului chirurgical. Intervenția se face fie clasic, fie minim invaziv, laparoscopic.

Ligatura vasculară se face sus, artera mezenterică inferioară fiind secționată sub locul de emergență al arterei colici stângi, iar vena la nivelul unghiului Treitz [28–30].

EXCIZIA ABDOMINO-PERINEALĂ CLASICĂ (MILES)

Este procedeul care înseamnă îndepărtarea rectului, canalului anal şi a aparatului sfincterian, pentru leziuni jos situate care fie invadează aparatul sfincterian fie prin stadiul lor T3, T4 şi poziția joasă nu permit o rezecție anterioară foarte joasă de rect. Intervenția se desfăşoară în doi timpi, timpul abdominal şi timpul perineal.

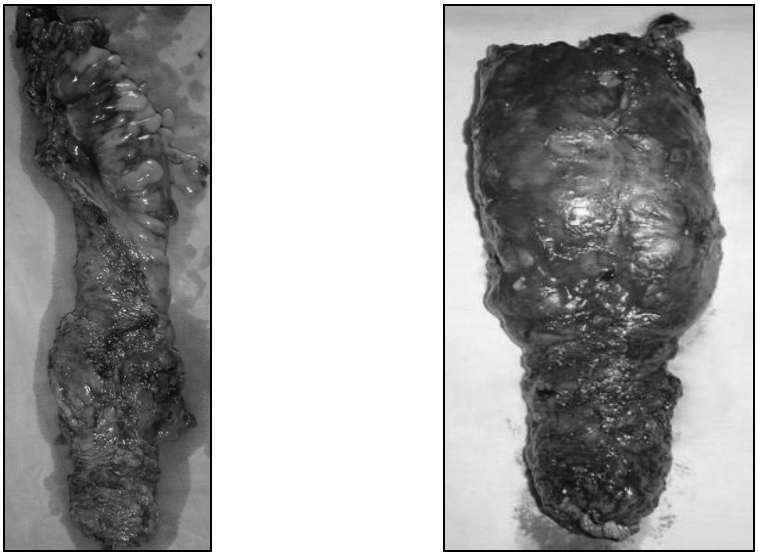
Îndepărtarea mezorectului şi a ariei peritumorale se face începând disecția de la nivelul unui plan superior tumorii. Anusul este îndepărtat prin disecție de jos în sus [28].

Intervenția se finalizează cu o colostomie terminală definitivă.

Figura 47.62. Colostomie terminală.

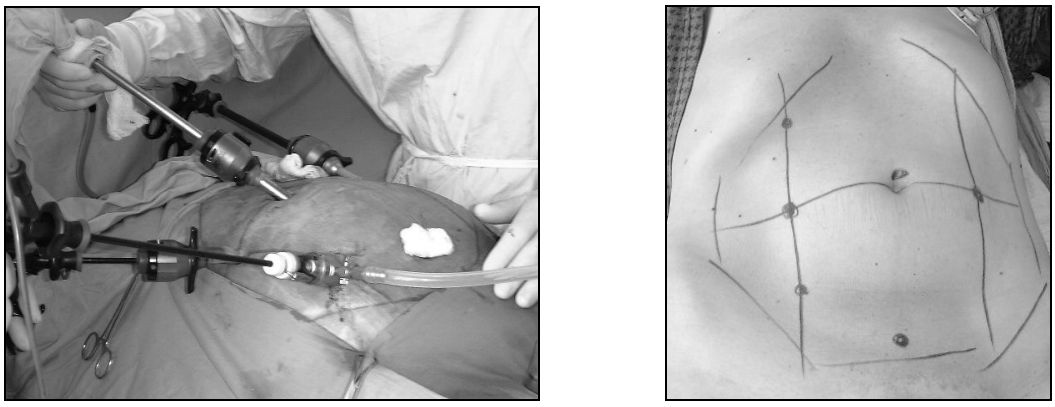
Procedeul T. Holm

- Disecția rectală până la nivelul veziculelor seminale sau o pe o lungime echivalentă la sexul feminin
- Disecția principală, în principal a ariei peritumorale se face de jos în sus.



a b

Figura 47.63 a–b. Excizia abdomino-perineală a rectului (Clinica III Chirurgie, Spitalul Sf. Spiridon, Iaşi).



a b

Figura 47.64 a–b. Dispozitiv chirurgical minim invaziv, marcarea abdominală pentru montare trocarelor pentru chirurgie minim invazivă (Clinica III Chirurgie Iaşi).

Avantajele intervenției minim invazive-laparoscopice:

- Durere postoperatorie scăzută
- Utilizare moderată a analgeziei postoperatorii
- Hemoragii operatorii de volum scăzut
- Necesitate scăzută a transfuziilor
- Complicații scăzute perioperatorii şi la distanță
- Scăderea duratei spitalizării
- Reluarea activității după o perioadă mai scurtă de recuperare.

TRATAMENTUL ADJUVANT CHIMIOTERAPIC

Este aplicat situațiilor de rezecție R1 sau R2, pentru stadiile T3, T4 şi constă în administrarea unui protocol similar celui descris la tratamentul cancerului de colon [15,16].

URMĂRIREA POSTOPERATORIE

Există mai multe protocoale de urmărire pentru cancerul de rect, similar celui colonic. El poate fi schematizat astfel:

- Anamneză şi examen clinic la 3 luni în primul an, anual până la 5 ani

- CEA la 3 luni in primul an, anual până la 5 ani începând cu T2
- Colonoscopie/sigmoidoscopie o dată pe an până la 5 ani
- Ecografie abdomen + Rx toracică la 3 luni în primul an, anual până la 5 ani
- CT-IRM pentru pacienți cu risc crescut de recurență.

BIBLIOGRAFIE

1. Jemal A, Murray T, Ward E *et al*. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
2. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC *et al*. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905.
3. Bonelli L, Martines H, Conio M *et al*. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517.
4. Greene FL, Page DL, Fleming *et al*. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
5. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer. Am Surg 2002;236:416-421.
6. Tempero M, Brand R, Haldeman K *et al*. New imaging techniques in colorectal cancer. Semin Oncol 1995;22:448-471.
7. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. Gastroenterol Clin N Am 2002;31:827-839.
8. Willett CG, Compton CC, Shelleto PC *et al*. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. Cancer 1994;73:2716-2720.
9. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? Dis Colon Rectum 2001;44:1345-1361.
10. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. Semin Oncol 1999;26:505-513.
11. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR *et al*. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of intergroup 0114. J Clin Oncol 1997;15:2030-2039.
12. Jemal A, Murray T, Ward E *et al*. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
13. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC *et al*. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905.
14. Bonelli L, Martines H, Conio M *et al*. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517.
15. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. June 1,2005;23(16):3706-3712.
16. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, *et al*. XELOX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004;22(11):2084-2091.
17. Tempero M, Brand R, Haldeman K *et al*. New imaging techniques in colorectal cancer. Semin Oncol 1995;22:448-471.
18. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. Gastroenterol Clin N Am 2002;31:827-839.
19. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, *et al*. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001;357(9255):497-504.
20. Birbeck K, Macklin C, Tiffin N, *et al*. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Ann Surg 2002;235(4):449-457.
21. Brown G, Bourne MW, Blethyn J, *et al*. Rectal cancer using thin slice MRI compared with EUS in 100 patients. Radiology 2000;217(P):231.
22. Willett CG, Compton CC, Shelleto PC *et al*. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. Cancer 1994;73:2716-2720.
23. Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
24. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000. Apr 1;88(7):1739-1757.
25. Ono M, Sakamoto M, Ino Y, *et al*. Cancer cell morphology at the invasive front and expression of cell adhesion-related carbohydrate in the primary lesion of patients with colorectal carcinoma with liver metastasis. Cancer. 1996;78:1179-1186.
26. Quirke P, Durdy P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Lancet. 1986;2:996-999.
27. Quirke P, Scott N. The pathologist's role in the assessment of local recurrence in rectal carcinoma. Surg Oncol Clin North Am. 1992;3:1-17.
28. Heald RJ, Karanjia. Results of radical surgery for rectal cancer. World J Surg. 1992; 16:848-857.
29. MacFarlane JK, Ryalll RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1993; 341:457-460.
30. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative management of carcinoma of the rectum. J Am Coll Surg. 1995;181:335-346.
31. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, *et al*. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001;345:638-646.
32. Nagtegaal ID, van der Worp E, van de Velde CJ, *et al*. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimens: clinical significance of the pathologist in quality control. J Clin Oncol. 2002;20:1729-1734.

O. PROLAPSUL RECTAL

CRISTIAN DRAGOMIR, VIOREL SCRIPCARIU, ELENA DAJBOG

GENERALITĂȚI

Diagnosticul prolapsului rectal se bazează pe observații clinice, maladia fiind descrisă încă din secolul al XIV-lea. În secolul trecut s-au propus două teorii care stau la baza producerii prolapsului rectal. În 1912, Alexis Moscowitz a sugerat că prolapsul rectal s-ar datora unei hernii prin alunecare a sacului Douglas prin fascia planşeul pelvin la nivelul feței anterioare a rectului. Această teorie are ca fundament faptul că planşeul pelvin al pacienților cu prolaps rectal este mobil şi nesusținut. Cu ajutorul defecografiei, în 1968, Broden şi Snellman au evidențiat că prolapsul rectal este o evaginare a rectului începând la aproximativ 4,5 cm deasupra liniei dentate extinzându-se dincolo de marginea anală. În ambele cazuri prolapsul este datorat slăbiciunii planşeului pelvin [1].

Persoanele de sex feminin cu vârstă de peste 50 de ani au un risc de 6 ori mai mare decât persoanele de sex masculin de a dezvolta un prolaps rectal. În cazul persoanelor de sex masculin de vârstă tânără care prezintă prolaps rectal, frecvent acesta este asociat unor comorbidități psihiatrice care necesită medicație de specialitate [1, 2].

Pacienții cu prolaps rectal prezintă de cele mai multe ori modificări tipice ale anatomiei pelvine. Acestea pot fi reprezentate de diastazisul muşchilor levatori ani, un fund de sac Douglas de dimensiuni şi situație anatomică anormală, un colon sigmoid redundant, sficterul anal lax, şi relaxarea mijloacelor de fixare ale rectului de sacrum. Studii internaționale au evidențiat factori predispozanți pentru apariția prolapsului rectal: constipația cronică (30–67% dintre pacienți), multiparitatea (35%) [2–4].

Trei entități clinice diferite alcătuiesc ceea ce este numit prolaps rectal:

1. Prolapsul total al rectului – definit ca protruzia peretelui rectal în întregime prin anus;
2. Prolapsul mucoasei rectale – doar mucoasa rectală protruzionează prin anus;
3. Prolapsul intern (invaginația) – este interesat peretele rectal în întregime sau parțial, țesutul prolabat însă nu depăşeşte canalul anal.

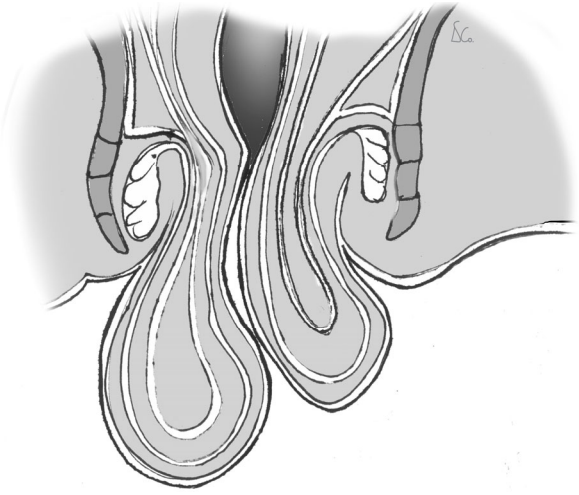


Figura 47.65. Prolaps total al rectului.

DIAGNOSTIC CLINIC

Odată apărut prolapsul rectal, incontinența fecală pare a fi simptomul care predomină în 50–75% dintre cazuri. 10–25% dintre pacienți prezintă prolaps al vezicii urinare şi uterin, 35% asociind prezența unui cistocel. Incontinența în instalarea prolapsului rectal poate fi explicată prin prezența prolapsului *by-passing* al mecanismului sficterian şi prin întinderea şi traumatizarea permanentă a sfincterului de către formațiunea prolabată.

Neuropatia bilaterală proximală pudendală a fost diagnosticată la pacienții cu prolaps şi incontinență şi poate fi responsabilă de atrofia de denervare a musculaturii sfincterului extern [5]. Se speculează faptul că lezarea nervului pudendal ar

fi responsabilă de slăbirea planşeului pelvin şi a sfincterului anal fiind substratul maladiilor pelvine ce implică modificări de statică şi dinamică a planşeului pelvin. Lezarea nervilor pudendali se poate datora unui traumatism, diabetului zaharat, neoplaziilor care invadează rădăcina nervilor sacraţi, traumatismelor coloanei vertebrale lombo-sacrate sau chirurgiei spinale.

Simptomatologia prolapsului progresează pe măsură ce acesta se agravează. Iniţial prolapsul rectal poate fi evidenţiat în momentul defecaţiei ca ulterior să se reducă spontan. În anamneză pacientul descrie apariţia unei formaţiuni pseudo-tumorale la nivelul orificiului anal în timpul defecaţiei pe care trebuie să o împingă înapoi la sfârşitul acesteia, în acelaşi timp descriind prezenţa incontinenţei fecale sau a senzaţiei de umiditate şi secreţii mucoase în perineu. Inspecţia perineului se realizează cu pacientul în poziţie şezândă sau în poziţia *Jack-Knife*.

a

b

Figura 47.51 a, b. Prolaps rectal.

Se identifică un anus beant şi un sfincter cu tonus scăzut. Prolapsul rectal minim, cel reductibil spontan, poate progresa către un prolaps rectal cronic care necesită reducere digitală. Mucoasa rectală prolabată cronic se poate subţia, ulcera cauzând rectoragii. Dacă prolapsul rectal nu poate fi redus se indică tratament chirurgical în urgenţă.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Examenul proctoscopic poate evidenţia în 10–15% din cazuri un ulcer rectal unic localizat pe faţa anterioară a rectului. În situaţiile în care prolapsul nu este evident defecografia îl poate diagnostica. Deşi este o situaţie foarte rar întâlnită, un neoplasm rectal poate reprezenta punctul iniţiator al unei invaginări rectale. Datorită faptului că persoanele diagnosticate cu prolaps rectal sunt la vârsta la care incidenţa neoplasmului colo-rectal este maximă, înaintea aplicării tratamentului chirurgical al prolapsului este necesară practicarea unei colonoscopii sau a unei clisme baritate.

Preoperator, manometria anală sau examinarea latenţei motorii terminale a nervului pudendal pot fi utile în evaluarea incontinenţei, rar rezultatele acestor teste modificând strategia operatorie. Diagnosticarea unei perioade de conducere nervoasă crescută poate avea valoare prognostică postoperatorie pentru menţinerea sau agravarea gradului de incontinenţă [6–8].

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial trebuie realizat în primul rând cu prolapsul hemoroidal.

Examenul clinic al perineului, al direcţiei pliurilor ţesutului prolabat în cazul prolapsului rectal evidenţiază pliurile mucoasei care sunt întotdeauna concentrice, în timp ce ţesutul hemoroidal va prezenta invaginări radiale definind burlete hemoroidale. Prolapsul hemoroidal încar-cerat este foarte dureros şi se poate însoţi de febră şi retenţie urinară.

TRATAMENT

Prima intenţie terapeutică pentru tratarea prolapsului rectal intern este reprezentată de administrarea de purgative *per* os sau sub formă de supozitoare. Prolapsul rectal încarcerat este rar,

tratamentul inițial fiind reprezentat de reducerea mecanică a prolapsului. Indicația de tratament chirurgical în urgență este stabilită de imposibilitatea reducerii prolapsului şi de compromiterea viabilității intestinului prolabat.

Tratamentul chirurgical se poate realiza prin procedee chirurgicale cu abord abdominal şi perineal

Procedeele abdominale au o rată de recidivă mai scăzută, dar morbiditate crescută. Prin abord perineal se tratează pacienții vârstnici cu comorbidități importante.

Dintre procedeele chirurgicale indicate pentru tratamentul prolapsului rectal:

PROCEDEE ABDOMINALE

- Rezecția anterioară de rect – fără fixarea la nivel sacrat a rectului, rar preferată de chirurgi datorită fixării defectuoase a rectului [3].
- Rectopexia cu biomateriale, (procedeu Ripsten) – procedeul nu este indicat în cazul pacienților ce prezintă constipație cronică [2].
- Rectopexia prin sutură.
- Rectopexia cu rezecție (procedeul Frykman Goldeberg) – combinație între rezecția anterioară de rect şi rectopexia cu biomateriale este indicată pacienților cu constipație cronică.

PROCEDEE PERINEALE

- Serclaj anal (firul Thiersch) – se practică rar, ca tratament paliativ în cazul unor pacienți cu comorbidăți importante.
- Operația Delorme – procedeu utilizat cel mai frecvent în cazul prolapsului rectal de mici dimensiuni [4].
- Rectosigmoidectomia perineală Altmeier – procedeul îmbunătăţeşte semnificativ continența [6].

COMPLICAȚII

INFECȚIILE

Se datorează unor posibile leziuni ale rectului în timpul mobilizării intraoperatorii a segmentului intestinal.

HEMORAGIA

Se poate datora ruperii venelor presacrate în timpul intervențiilor cu abord abdominal sau *stripping*-ului mucoasei rectale în timpul operației Delorme.

LEZIUNI INTESTINALE

Cel mai frecvent leziunile intestinale pot apare în timpul mobilizării chirurgicale a rectului.

FISTULA ANASTOMOTICĂ

Toate procedeele chirurgicale ce implică rezecția unui segment intestinal au un risc de fistulă anastomotică. Dacă fistula este de mici dimensiuni, iar contaminarea intraabdominală este mică, anastomoza trebuie reexplorată şi protejată de o ileostomie. În situația unei fistule anastomotice importante, tratamentul de ales este efectuarea temporare a operației Hartmann [10, 11].

DISFUNCȚII SEXUALE ŞI URINARE

Deşi reprezintă o complicație rară, disfuncția sexuală şi urinară poate apare în cazul unei intervenții cu abord abdominal şi se datorează lezării plexurilor nervoase care însoțesc lateral rectul.

OCLUZIA RECTALĂ

Poate apare în cazul aplicării unor procedee în care rectul se fixează la nivel sacrat [11].

Tratamentul chirurgical laparoscopic al prolapsului rectal a început să fie aplicat cu succes, rezultatele pe termenul fiind încă în stadiu de evaluare.

BIBLIOGRAFIE

1. Madoff RD, Mellgren A: One hundred years of rectal prolapse surgery. Dis Colon Rectum 42: 441-450, 1999.
2. Schultz I, Mellgren A, Dolk A, Johansson C, Holmstrom B. Long-term resuts and functional oucome after Ripstein rectopexy. Dis Colon Rectum. 2000;43(1):35-43.
3. Lukkonen P, Mikkonen U, Jarvinen h. Abdominal rectopexy with sigmoidectomy vs. rectopexy alone for rectal prolapse: a prospective, randomized study. Int J Colorectal Dis 1992; 7: 219-22.
4. Senapati A, Nicholls RJ, Thomson JP, Phillips Rk. Reseuslts of Delorme's procedure for rectal prolapse. Dis Colon Rectum 1994;37: 456-460.

5. Cirocco WC, Brown AC: Anterior resection for the treatment of rectal prolapse: a 20-year experience. Am Surg 1993; 59(4): 265-9.
6. Johansen OB, Wexner SD, Daniel N: Perineal rectosigmoidectomy in the elderly. Dis Colon Rectum 1993; 36(8): 767-72.
7. Loygue J, Nordlinger B, Cunci O: Rectopexy to the promontory for the treatment of rectal prolapse. Report of 257 cases. Dis Colon Rectum 1984; 27(6): 356-9.
8. Madoff RD, Williams JG, Wong WD: Long-term functional results of colon resection and rectopexy for overt rectal prolapse. Am J Gastroenterol 1992; 87(1): 101-4.
9. Schlinkert RT, Beart RW Jr, Wolff BG: Anterior resection for complete rectal prolapse. Dis Colon Rectum 1985; 28(6): 409-12.
10. Watts JD, Rothenberger DA, Buls JG: The management of procidentia. 30 years' experience. Dis Colon Rectum 1985; 28(2): 96-102.
11. Williams JG, Rothenberger DA, Madoff RD: Treatment of rectal prolapse in the elderly by perineal recto-sigmoidectomy. Dis Colon Rectum 1992; 35(9): 830-4.

Capitolul 48
PATOLOGIA APENDICELUI VERMIFORM

CLAUDIU TURCULEȚ

Motto:

„Cu forma-i ca de vierme, ce-adesea viermi adăposteşte
Mai bine ca la multe lucruri numele său se potriveşte
Dar ia măsoară-i puterea de a face rău
Mult mai aproape „Anathema" ar fi numele său"

(„Shaped like a worm and often breeding worms
Its name doth suit it better than most terms;
But measured by the power todo ill
„Anathema" would suit it better still...")

Zachary Cope [1]

De mici dimensiuni, cu funcție în cea mai mare parte necunoscută, apendicele este considerat de mulți autori un organ vestigeal; din aceleaşi motive alții presupun că acest organ prezent numai la om, unele maimuțe antropoide şi o specie de liliac [2], se află „*în plină evoluție anatomică, cu tendință la regresie progresivă*" [3].

EMBRIOLOGIE, ANATOMIE ŞI FIZIOLOGIE

Intestinul primitiv începe să se formeze în timpul celei de a patra săptămâni de gestație, fiind format din ansele: anterioară, mijlocie şi posterioară. Din ansa mijlocie se vor diferenția: intestinul subțire situat distal de ampula Vater, cecul, apendicele, colonul ascendent şi două treimi din transvers; aceste structuri se vascularizează din artera mezenterică superioară. *La începutul celei de a 6-a săptămâni de viață intrauterină* se petrec două evenimente majore: 1 – apare pe porțiunea caudală a ansei mijlocii un mic diverticul care se va diferenția ulterior (luna a V-a) în cec şi apendice vermiform, 2 – ansa mijlocie suferă o herniere ombilicală fiziologică şi migrează în celomul extraembrionar. În cele 4 săptămâni care urmează ansa mijlocie suferă o alungire considerabilă şi o serie de rotații antiorare în jurul axei arterei mezenterice superioare. În cea de a 10-a săptămână de gestație, ansa mijlocie se reîntoarce în abdomen, după ce a suferit o rotație totală antiorară de 270 de grade. În acest moment cecul şi apendicele vermiform sunt situate subhepatic, de unde, până în luna a şasea de dezvoltare intrauterină, migrează spre fosa iliacă dreaptă [2].

Lipsa completă de rotație a intestinului primitiv, asociată de obicei şi cu alte anomalii de poziție, caracterizează aşa-numitul situs inversus.

În timpul copilăriei creşterea cecului produce în mod uzual rotirea apendicelui într-o poziție retrocecală dar intraperitoneală. În aproximativ un sfert din cazuri, rotirea apendicelui nu se produce rezultând o poziție pelvină, subcecală (comodă pentru chirurg) sau paracecală. Uneori vârful apendicelui, mai frecvent din cauza unor defecte de acolare dorsală a zonei, devine extraperitoneal fiind plasat în spatele cecului sau colonului ascendent. Rareori, cecul nu migrează sau migrează incomplet spre fosa iliacă ducând la o poziție a apendicelui în hipocondrul drept, uneori în apropierea veziculei biliare. Prezența unui mezocolon lung sau lipsa de

acolare dorsală conduc de asemenea la o mobilitate anormală a cecului şi apendicelui cu apariţia unor localizări variate ale organului.

Având în vedere multitudinea de poziţii posibile ale apendicelui, rămâne interesantă sistematizarea făcută de D. Gerota [4]; el clasifică poziţiile apendicelui în patru grupe, fiecare cuprinzând trei poziţii orare. Poziţia „normală" considerată cea corespunzătoare orelor 7 – 6 – 5 (ultima fiind poziţia pelvină). Poziţia latero-internă cu apendicele situat pre- sau retroileal corespunde orelor 2 – 3 – 4, iar orele 8 – 9 – 10 încadrează poziţia latero-externă în timp ce poziţia ascendentă cuprinde orele 11 – 12 – 1. În grupa poziţiilor ascendente este inclusă şi cea retrocecală (cea mai frecventă anomalie topografică a apendicelui).

Morfologic, apendicele vermiform este, de la vârsta de doi ani (Condon citat de [2] un organ de aspect tubular, cu o lungime cuprinsă, în medie între 7 şi 12 cm şi un diametru de 4–8 mm, situat cu baza la nivelul cecului, sub valvula ileo cecală la locul de întâlnire al celor trei tenii (reper anatomic şi chirurgical).

Vascularizaţia apendicelui provine din artera mezenterică superioară prin ramura ileocolică, care, la nivelul mezoului dă ramura apendiculară. Aceasta este cel mai adesea o artera terminală, tromboza ei ducând la gangrena apendiculară. În unele cazuri există şi o arteră apendiculară accesorie. Venele, satelite arterelor, se grupează în venele ileo-colice cu vărsare în vena mezenterică superioară aferentă teritoriului portal. Anatomia oferă astfel calea unei redutabile dar rare complicaţii ale apendicitei sau apendicectomiei: tromboza de venă portă (pileflebita) care la rândul ei se poate complica cu abcese hepatice. Apendicele are patru, şase sau mai multe canale limfatice care urmează o direcţie centripetă prin ganglionii ileo-cecali, situaţi în unghiul ceco-apendicular şi cei pericecali; staţiile ulterioare sunt ganglionii mezenterici superiori şi cei duodeno-pancreatici.

Inervaţia vegetativă a apendicelui vermiform provine din plexul mezenteric superior.

Histologic [2] apendicele vermiform prezintă patru tunici: seroasă (peritoneul ceco-apendicular), musculară (fibre musculare longitudinale), submucoasă şi mucoasă. Lumenul este neregulat datorită numeroaselor falduri ale mucoasei tapetate cu celule cilindrice de tip colonic. Puţinele cripte prezente la nivelul lumenului au în baza lor celule argentafine (Kultschitzsky) care pot fi punctul de plecare a unor tumori carcinoide. Submucoasa are numeroşi foliculi limfatici care cresc în număr până la un maxim de 200 între 12 şi 20 ani, după 30 de ani numărul lor scăzând la mai puţin de jumătate; după 60 de ani pot dispărea complet printr-un proces de înlocuire cu ţesut fibro-conjunctiv. Apendicele vermiform face parte din sistemul imuno-secretor al intestinului, sistem care încadrează zonele producătoare de imuno-globuline sub numele de GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissues*). Cu tot rolul imunologic presupus de unii autori care îl comparau cu bursa lui Fabricius de la păsări, apendicectomia nu determină vreun efect imunologic detectabil; în schimb inflamarea ţesutului limfatic are un rol important în etiologia apendicitei acute la adolescenţi.

APENDICITA ACUTĂ

Apendicita acută este cea mai frecventă boală a apendicelui ileocecal; constituie o urgenţă chirurgicală cu manifestări multiple care se suprapun deseori peste alte sindroame, cu morbiditate mare, mai ales dacă se intârzie diagnosticul.

Prima prezentare a bolii îi este atribuită lui Reginald Fitz şi a fost făcută în 1886 la o întâlnire a Asociaţiei Medicilor Americani („Inflamaţia perforantă a apendicelui vermiform"); ulterior Charles McBurney a descris manifestările clinice ale bolii.

EPIDEMIOLOGIE

În prima jumătate a secolului XX aproximativ 16% din populaţia Europei, Americii şi Australasiei [2] era apendicectomizată; ulterior numărul de astfel de intervenţii a scăzut. În România, numărul de cazuri de apendicită acută în 2005 a fost de 279,5 la 100 000 locuitori implicând 350 000 zile spitalizare.

Repartiţia pe sexe indică o uşoară preponderenţă a sexului masculin cu o incidenţă de 1,4 ori mai mare.

Deşi boala poate surveni la orice vârstă, există o creştere progresivă a incidenţei de la naştere cu

un maxim între 10 şi 40 ani. Frecvența scăzută la vârste foarte mici, poate fi datorată conformației anatomice a apendicelui care nu permite obstrucția lumenală precum şi configurației la această vârsta a țesutului limfatic [5]. Foarte rar s-au raportat cazuri de apendicită survenite neonatal sau prenatal.

ETIOLOGIE

Vechii clinicieni semnalează un determinism genetic în apendicita acută, fie prin diateze (Dieulafoy), fie prin malformații congenitale (Talamon); ideea nu pare a fi lipsită de adevăr şi mai recent remarcându-se o predispoziție familială [5].

Alți factori predispozanți pot fi după unii autori alimentația excesiv carnivoră şi colitele cronice [3]; studii mai recente confirmă o incidență mai scăzută la grupuri populaționale cu un aport alimentar bogat în fibre vegetale.

Reclus şi Legneu [3] împart apendicitele după etiologie în:

- Apendicite de cauză locală (cele mai numeroase în care rolul principal îl are obstrucția lumenală prin coproliți, paraziți etc.);
- Apendicite prin propagare în contextul unei: colite, enterocolite, perisalpingite, ovarite (calea limfatică descrisă în 1890 de Barnsby în ligamentul apendiculo-ovarian) etc.;
- Apendicite de cauze generale pot să apară în boli precum variola (Leudet), rujeola, oreion (Jalaguier), amigdalita, gripa, infecțiile puerperale, traumatisme (Beaussenat).

În etiopatogenia apendicitei acute cauza primară este de obicei obstrucția lumenului apendicular prin hiperplazia foliculilor limfatici submucoşi, corpi străini, paraziți (Schistosomes, Strongyloides), calculi biliari (foarte rar), coproliți, stricturi, tuberculoza, tumori ş.a.; cele mai frecvente cauze sunt: coprolițiii (fecaliți) – 30–50% şi hiperplazia foliculilor limfatici (asociată cu o serie de boli inflamatorii şi infecțioase precum: boala Crohn, gastroenterita, amebiaza, infecțiile respiratorii, mononucleoza etc.). Consecutiv obstrucției apare astfel o acumulare de lichid într-o cavitate practic închisă, creşterea presiunii intralumenale, distensia apendicelui, blocarea căilor de drenaj limfatic şi venos, edem parietal. Toate duc la invazia bacteriană a peretelui. Ulterior, apare ischemia apendicelui cu translocarea bacteriilor până la peritoneul parietal. La toate acestea se poate supraadăuga tromboza venoasă şi arterială locală cu apariția gangrenei apendiculare; prin zonele de infarctizare bacteriile pot contamina direct cavitatea peritoneală. Perforația se produce prin desprinderea unei escare de la nivelul zonelor de infarctizare. Flora întâlnită în apendicita perforată aşa cum a fost prima dată demonstrat în 1938 de către Altemeier, este *polimicrobiană*. Cel mai frecvent întâlniți germeni în apendicita gangrenoasă sau/şi perforată sunt dintre aerobi: *E. coli*, *Streptococul viridans* şi *Pseudomonas aeruginosa* iar dintre anaerobi *Bacteroides fragilis* [6]. Un germen care nu este în mod normal prezent în flora microbiană colonică şi este asociat consumului de lapte nepasteurizat sau derivate (înghețata) contaminate este *Yersinia enterocolitica*. Aceasta poate fi cauza unor colite fulminante ce mimează apendicita acută dar poate să şi declanşeze apendicita acută [7].

Multitudinea de cauze şi heterogenitatea aspectelor clinice la internare ca şi a evoluției ulterioare sugerează că *apendicita acută* şi cea *supurativă* ar fi două boli diferite.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

În raport de virulența microbiană şi de ceilalți factori implicați în patogenia apendicitei acute se descriu clasic trei forme anatomo-patologice.

Apendicita catarală este caracterizată prin inflamația mucoasei şi submucoasei. Macroscopic apar congestie şi edem apendicular, aspectul apendicelui fiind comparat în vechile semiologii cu un „penis de copil, în erecție” [3]; mucoasa este îngroşată cu zone de țesut sănătos intercalate cu zone de edem şi accentuarea vascularizației. Frecvent, procesul este localizat în partea distală a apendicelui. Poate coexista o reacție seroasă cu prezența de lichid pericecal. În unele situații, în aceasta fază, procesul inflamator se remite spontan.

Apendicita flegmonoasă (supurată) se caracterizează printr-un apendice turgescent, friabil, roşu-violaceu, deseori cu vârful mai gros („limbă de clopot”), cu lichid periapendicular sero-purulent.

Mezoapendicele este infiltrat şi friabil uneori cu adenopatii. Uneori există false membrane ce au rolul de a limita infecţia prin iniţierea formării unui plastron. Histologic, se constată în peretele apendicular microabcese, infiltrate de polimorfonucleare, tromboze vasculare şi hemoragii interstiţiale [8].

Apendicita gangrenoasă se caracterizează prin leziuni ischemice şi de tromboză venoasă şi arterială. Organul ia aspect de „frunză veştedă", fără luciu, cu edem al mezoului şi lichid intraperitoneal purulent. Perforaţia ce este urmată de abces periapendicular sau peritonită difuză apare în zonele de infarct de la nivelul cărora se desprind escare. Extrem de rar embolii septici din venele trombozate sunt mobilizaţi pe cale portală şi determină tromboza venei porte sau/şi abcese hepatice [8].

ELEMENTE DE DIAGNOSTIC CLINIC

Clinica bolnavului cu apendicită acută este dependentă de o serie de elemente cum ar fi: vârsta, poziţia topografică a apendicelui, gradul de inflamaţie; toate acestea duc la o mare varietate a simptomelor şi semnelor.

SIMPTOMATOLOGIE

Aspectul clinic clasic apare doar în 50% [5] cazuri şi este următorul: pe un fond de disconfort digestiv cu anorexie (catalogate deseori ca indigestie sau „gastrită"), apare o durere periombilicală sau epigastrică care migrează în fosa iliacă dreaptă şi este urmată de vărsături. Migrarea durerii din zona periombilicală sau epigastrică în fosa iliacă dreaptă este un semn cu o destul de mare specificitate (80%). Absenţa acestei migrări (durerea staţionează paraombilical) apare de exemplu în apendicitele retroileale. Durerea are o intensitate variabilă cu unele paroxisme date de accentuarea peristalticii, acest element justificând termenul de „colică apendiculară". Greaţa este prezentă la 61–92% [5] din pacienţi, iar vărsătura aproape întotdeauna urmează din punct de vedere al ordinii apariţiei, durerea. Vărsăturile sunt mai frecvente la copii, în apendicitele cu peritonită hipertoxică putând lua aspectul de „*vomito nigricans*" [3]. Alte simptome a căror absenţă nu trebuie să excludă diagnosticul de apendicită acută sunt diareea sau constipaţia (18%). Diareea poate să apară totuşi de la debut în anumite localizări ale apendicelui: când vârful său vine în contact cu rectul sau în poziţia retroileală [2].

Temperatura bolnavului cu apendicită acută poate fi *normală* sau este, de obicei, cuprinsă între *37,5°C–38°C*; creşterea peste 38°C poate fi un semn de perforaţie [5]. *Pulsul* poate fi accelerat, mai ales în formele cu peritonită.

Durata simptomelor este în majoritatea cazurilor mai scurtă de 48 ore, fiind mai mare la vârstnici (evoluţie torpidă) sau în perforaţiile apendiculare. În situaţia unui apendice pelvin sau retrocecal, prin iritarea vezicii urinare, respectiv ureterului pot apărea: durere lombară, hematurie, piurie. Pentru diagnosticul clinic de apendicită pledează în astfel de cazuri şi raritatea cistitei la bărbaţi, în absenţa unei explorări instrumentare.

SEMNE FIZICE

Cele mai specifice semne pentru diagnosticul de apendicită acută sunt: semnul Blumberg (durerea la decompresia bruscă după compresia gradată a fosei iliace drepte), durerea la percuţie (semn iniţial al participării peritoneale la procesul inflamator), apărarea musculară, contractura.

Durerea la palparea fosei iliace drepte apare la peste 95% din cazurile de apendicită acută dar din păcate este nespecific. S-au descris o serie de puncte a căror palpare ar determina apariţia senzaţiei dureroase printre care: punctul *Mc Burney* (la unirea treimii externe cu cele două treimi interne ale liniei dintre spina iliacă antero-superioară şi ombilic), *punctul Morris* (la 3–4 cm lateral dreapta de ombilic pe aceeaşi linie ca punctul McBurney), *punctul Sonnenburg* (la încrucişarea liniei bispinoase cu marginea dreaptă a dreptului abdominal), *punctul Lanz* (la unirea treimii externe cu celelalte treimi interne ale liniei bispinoase). În realitate durerea se obţine prin palparea unei arii şi nu numai a punctele menţionate; în acest sens *Iacobovici* a descris un *trigon* delimitat de perpendiculara dusă din punctul McBurney pe linia bispinoasă şi spina iliacă antero-superioară dreaptă.

Manevra Markle se realizează cu bolnavul în ortostatism; acesta trebuie să se ridice pe vârfuri şi să se lase brusc pe călcâie – dacă există inflamaţie peritoneală, apendicele prin contactul cu peritoneul parietal provoacă durerea. La fel *semnul Dunphy* (durere în fosă provocată de tuse) apare când există inflamaţie a peritoneului. *Manevra Rovsing* constă în provocarea durerii în fosa iliacă dreaptă prin palparea celei stângi (se produce retrograd prin împingerea conţinutului gazos de la nivelul colonului stâng ceea ce duce la distensia ceco-apendicelui).

La bărbaţi, apendicele inflamat poate da dureri testiculare sau chiar o *retracţie a testicului.* Aceasta se explică prin faptul că, atât apendicele cât şi testiculul au o inervaţie comună (segmentul toracal X al măduvei spinării). Durerea din apendicita acută poate avea o serie de particularităţi în raport cu localizarea; astfel, în *apendicita retrocecală*, la palparea fosei iliace drepte durerea şi contracţia musculară (pe care, în aceasta localizare, nu o mai simţim de obicei în fosa dreaptă din cauza interpunerii cecului) pot fi percepute spre marginea costală sau lombar. De asemenea, în astfel de situaţii întinderea muşchiului psoas printr-o manevră specifică (s*emnul psoasului* = durere la extensia *pasivă* a coapsei drepte: pacientul este aşezat în decubit lateral stâng, iar examinatorul îi extinde coapsa dreaptă a acestuia aplicând în acelaşi timp contra-rezistenţă la nivelul şoldului de aceeaşi parte).

În localizările pelviene aproape întotdeauna lipseşte contractura abdominală, iar *semnul obturatorului* (durere la rotaţia internă pasivă a coapsei drepte) poate fi pozitiv.

În localizările retroileale, apărarea musculară poate fi provocată paraombilical drept.

Bolnavul cu apendicită poate prezenta *hiperestezie cutanată* a tegumentelor peretelui abdominal pe zona de distribuţie a nervilor spinali toracali X – XI – XII şi lombar I.

La femei, *tactul vaginal* permite diferenţierea apendicitei acute de diverse afecţiuni în primul rând ginecologice. *Tactul rectal* este, de asemenea, obligatoriu nu neapărat pentru diagnosticul de apendicită acută cât pentru excluderea altor diagnostice.

Sunt descrise mai multe trăsături specifice ale bolii, în raport cu vârsta:

- la sugari apendicita acută este extrem de rară dar foarte dificil de diagnosticat din cauza imposibilităţii de a obţine date de la pacient; din acest motiv diagnosticul se pune adesea târziu, după perforaţie iar evoluţia este rapidă spre peritonită (şi din cauza unui oment mare subdezvoltat), dificilă, frecvent letală [2];
- la copii particularitatea stă în faptul că apendicita se însoţeşte aproape întotdeauna de vărsături, anorexie şi insomnie,
- la vârstnici simptomatologia este adesea înşelătoare ceea ce duce la o rată mai mare de gangrene şi perforaţii. La această grupă de vârstă se descrie o formă clinica pseudotumorală (formarea unui plastron la care prima opţiune de diagnostic este tumora de cec) şi una pseudoocluzivă care face ca aceşti pacienţi să fie adesea laparotomizaţi cu diagnosticul preoperator de ocluzie intestinală. Peretele lax sau obezitatea sunt factori care pot masca un apendice gangrenos.

La gravide, apendicita este cea mai frecventa afecţiune extrauterin, de la 1 caz la 1500 la 1 caz la 2000 sarcini [2]; apare mai frecvent în primele două trimestre de sarcină. Diagnosticul este întârziat din trei motive principale: a. multe din simptomele precoce sunt nespecifice şi sunt interpretate în contextul sarcinii; b. leucocitoza fiziologică din timpul sarcinii; c. modificările topografice produse de uterul gravid. Mărirea de volum a uterului deplasează blocul ceco-apendicular progresiv spre hipocondrul drept. Din acest motiv în primul trimestru durerea este localizată în FID în a doua jumătate a sarcinii se mută în hipocondrul drept, fiind confundată cu cea din pielonefrita. Este indicat ca examinarea clinica să se facă cu gravida aşezată în decubit lateral stâng. Suspiciunea de apendicită acută la gravide face obligatorie intervenţia chirurgicală; ratarea diagnosticului are rezultate nefaste atât pentru mamă cât şi pentru făt, rata de pierdere a acestuia ajungând la 20% în apendicita perforată [2].

DATE DE LABORATOR ŞI IMAGISTICE

Apendicita acută se caracterizează de obicei (>80% cazuri) prin leucocitoză peste 10 000 celule/

/mm³ cu predominența polimorfonuclearelor şi totodată cu deplasarea spre stânga a formulei Arneth. Absența leucocitozei nu infirmă diagnosticul de apendicită acută, iar leucocitoza extremă poate sugera perforația apendiculară sau, poate ridica suspiciunea unei alte afecțiuni de regulă inflamatorii. Alături de leucocitoză, alte date de laborator pot indica inflamația acută (VSH, proteina C-reactivă etc.). Este de menționat că în 1989, Thimsen a publicat un studiu [9] în care se demonstrează valoarea predictivă a proteinei C-reactive: dacă la 24 ore de la debutul simptomatologiei aceasta nu se modifică cursul bolii va fi în 100% cazuri benign, autolimitat. Un alt studiu recent (Yang-citat de 5) demonstrează o valoare predictivă negativă pentru apendicita acută de 99–100% în situația asocierii: leucocite sub 10 500/mm³, neutrofile < 75% şi proteina C-reactivă normală.

Sumarul de urină este, *de obicei*, normal ajutând la diferențierea apendicitei de afecțiuni renale. Trebuie însă să luăm în considerație faptul că un apendice aflat în contact cu ureterul sau vezica urinară se poate însoți de leucociturie sau hematurie.

Radiografia abdominală simplă poate releva frecvent elemente patologice asociate apendicitei însă în general acestea sunt nespecifice, investigația nefiind justificată decât pentru diagnostic diferențial. Prezența unui stercolit este evidențiată doar în 10% cazuri [5].

Deşi cu o mare sensibilitate, irigografia nu mai are practic nici un rol acum, în era ecografiei şi tomografiei computerizate.

Scintigrafia cu neutrofile şi macrofage marcate cu ^{99m}Technetium albumină administrate intravenos se foloseşte rareori din cauza lipsei de disponibilitate a metodei în multe spitale şi 24 ore ca şi a timpului de achiziție a celulelor imaginilor de aproximativ 5 ore [5].

Rezonanța magnetică are o mare sensibilitate dar se foloseşte rar, numai în situația în care la ecografia este neconcludentă, iar CT-ul nu poate fi folosit din cauza potențialului iradiant (gravide) [10].

Ecografia abdominală, deşi dependentă de competența utilizatorului, este neinvazivă, neiradiantă, economică, rapidă, sensibilă (85–90%) şi specifică (>90%); este utilă atât în diagnosticul propriu-zis de apendicită acută cât şi în cel diferențial putând evidenția cu uşurință elemente patologice în sfera genitală, urinară etc. De asemenea, poate fi utilizată în diagnosticul şi monitorizarea unui plastron apendicular. La femei poate fi utilizată şi tehnica transvaginală în situația în care apendicele nu este vizualizat transabdominal. În 1986, Puylaert a conceput o tehnică de compresie gradată la nivelul fosei iliace drepte cu un transductor de 5 MHz. Scopul manevrei este de a înlătura fără brutalitate gazele din colon şi de a putea apropia cât mai mult transductorul de apendice pentru ca aprecierea să fie realistă. Un apendice normal este deseori nevizualizabil în timp ce un diametru apendicular > 6 mm, lipsa de compresibilitate, de peristaltică, sau/şi prezența unei colecții fluide pericecal sunt semne de inflamație. Prezența acestor semne reprezintă o indicație pentru intervenția chirurgicală în timp ce absența lor nu exclude diagnosticul de apendicită acută [11].

Tomografia computerizată abdominală se utilizează rar în diagnosticul de rutină al apendicitei; a devenit însă cel mai important mijloc paraclinic de investigație pentru prezentările atipice, scăzând rata de laparotomii nonterapeutice şi de perforații apendiculare la pacienți selecționați [12]. Chiar dacă este o metodă scumpă, iradiantă şi care pare disproporționată cu patologia în cauză, atunci când există dubii de diagnostic un CT pelvin are un impact benefic atât economic (raportat la costul tratării eventualelor complicații sau faze evolutive avansate) cât şi pe planul morbidității şi mortalității. Metoda are specificitate şi sensibilitate variabile pe diverse studii, care pot fi crescute la peste 90% prin utilizarea substanței de contrast exclusiv intracolonic [13]. Prin această metodă, care evident trebuie utilizată numai în cazuri echivoce, se pot diagnostica şi o serie de alte boli care intră în diagnosticul diferențial (ischemie mezenterică, patologie genitală, litiază urinară, diverticulită, tumori) sau pot coexista (tumori de colon etc.).

Laparoscopia diagnostică permite explorarea intraabdominală în scop diagnostic şi terapeutic.

Pentru a facilita o decizie diagnostică, mai ales în ajutorul medicilor cu mai puțină experiență au

fost concepute scoruri de diagnostic al apendicitei acute [14]. Cel mai cunoscut este scorul care cuprinde: migrarea durerii în FID, anorexia, greaţa sau/şi voma, durerea la palpare în FID, durere la decompresiune (semnul Blumberg), creşterea temperaturii, leucocitoza, devierea la stânga a leucogramei.

Tabelul 48. 1

Scor diagnostic în apendicita acută

Caracteristica	**Scor**
Migrarea durerii în FID	1
Anorexie	1
Greaţă sau/şi vărsături	1
Durere la palpare în FID	2
Durere la decompresie (Blumberg +)	1
Temperatura ridicată	1
Leucocitoza	2
Deviere la stânga a leucogramei	1
Total	**10**

Un alt scor introdus recent de Tzanakis pe baza unui studiu prospectiv reuşit [15] pune accentul pe explorarea ultrasonografică: ecografie pozitivă – 6 puncte, durere la palpare în FID – 4 puncte, Blumberg pozitiv – 3 puncte, leucocitoza peste 12 000 – 2 puncte.

EVOLUŢIE ŞI COMPLICAŢII

De ce sub tratament conservator procesul acut apendicular se remite doar în unele situaţii iar în altele nu? Multitudinea de cauze şi heterogenitatea aspectelor clinice la internare ca şi a evoluţiei ulterioare sugerează că *apendicita acută* şi cea *supurativă* ar fi două boli diferite. Un studiu suedez [16] arată că incidenţa apendicitei supurative la 100 000 locuitori nu are legătură cu incidenţa apendicectomiei pentru apendici normali anatomo-patologic, în timp ce incidenţa apendicitei acute a fost mai mare la grupuri populaţionale în care a existat o rată mare de apendicectomii pentru apendice normal la 100 000 locuitori. Apendicita supurativă are de obicei un istoric medical atipic fiind mai frecvent asociată cu întârzieri în solicitarea de îngrijire medicală [17] şi cu obstrucţia apendicelui de către coproliţi sau hiperplazie limfoidă [18], în timp ce apendicita acută este asociată cu ulceraţii ale mucoasei (etiologie virală?) (Sisson RG citat de [19]. Durata procesului patologic în apendicita supurativă se corelează bine şi liniar cu durata durerii, arătând că procesul patologic supurativ se instalează de la început ca atare şi nu poate fi considerat ca o complicaţie a apendicitei acute [19]. De asemenea, Andersson *et al*. [20] au demonstrat că incidenţa apendicitei supurative este constantă pentru pacienţii de toate vârstele în timp ce apendicita acută este mai frecventă la pubertate.

Clasic se interpretează că dacă infecţia nu este extrem de virulentă şi se propagă lent spre seroasă în cadrul unei reactivităţi bune a organismului, procesul inflamator se poate limita.

Evoluţia nefavorabilă a apendicitei este spre perforaţie şi peritonită; aceasta poate fi *difuză de la început* sau *secundară* (iniţial localizată, apoi difuză). Mondor [3] descria trei modele de peritonită apendiculară secundară:

a. *peritonita progresivă* (simptomatologie continuă care se amplifică cu componentă septică prin difuzarea în cavitate a lichidului purulent iniţial localizat);
b. *peritonita generalizată în doi timpi*, caracterizată prin secvenţa: debut de apendicită acută – acalmie aparentă – perforaţie şi peritonită;
c. *peritonita generalizată în trei timpi* în care între cei doi timpi descrişi anterior se interpune formarea unui abces.

Uneori chiar peritonita incipientă este circumscrisă de fibrină şi organele din apropiere: cec, ileon, epiplon rezultând o masă viscerală – *plastronul apendicular*. Acesta se poate forma într-un interval variabil de la 24–48 ore până la 3–4 zile de la debut [21]. La palpare este de obicei imprecis delimitat, dureros, de dimensiuni variabile; se însoţeşte de febră, leucocitoză. Este necesară reevaluarea cât mai frecventă a plastronului, atât clinic cât şi paraclinic (leucograma, ecografie). O evoluţie favorabilă este semnalată de scăderea în dimensiuni a masei apendiculare, ameliorarea stării generale, scăderea febrei. Apariţia fluctuenţei la nivelul plastronului coroborată cu creşterea febrei şi a leucocitozei şi apariţia unei colecţii evidenţiată ecografic sunt semne de abcedare; acestea impun drenajul chirurgical sau percutanat al colecţiei.

Tromboza venei porte (pileflebita) este o complicație severă dar foarte rară ce poate greva cursul unei apendicite acute sau mai frecvent al unei apendicectomii şi este caracterizată clinic prin frisoane, febră „cățărătoare", dureri în hipocondrul drept, icter variabil. *Abcesele hepatice* apar de obicei în contextul şi consecutiv trombozei de venă portă prin acelaşi mecanism de embolizare septică [21, 22]. Complicația este însă deosebit de rară acum în era antibioprofilaxiei.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul de apendicită acută poate fi uneori dificil. În principiu, lucrurile trebuie judecate pornind de la premisa că ratarea diagnosticului de apendicită acută poate avea consecințe letale sau implicații medico-legale în timp ce o intervenție chirurgicală ce nu confirmă acest diagnostic poate fi utilă pentru evidențierea altei afecțiuni intraabdominale sancționabile chirurgical; în plus, o apendicectomie „gratuită" agravează rareori o altă afecțiune responsabilă în realitate pentru simptomatologia pacientului [2, 21].

La copii cele mai frecvente condiții patologice cu care se face diagnostic diferențial sunt limfadenita mezenterică şi gastroenterita acută; există însă şi alte afecțiuni:

- Limfadenita mezenterică se caracterizează prin dureri colicative care durează câteva minute urmate de perioade de acalmie. În plus pot exista antecedente apropiate de viroza respiratorie şi mărirea ganglionilor cervicali. Semnul migrării spre ombilic al durerii la palpare când bolnavul este aşezat în decubit lateral stâng este caracteristic pentru limfadenită.
- Gastroenterita acută este caracterizată de colici abdominale, vărsături, diaree, dar rareori şi de durere localizată la palpare; uneori există şi criteriul epidemiologic. Acelaşi tablou clinic poate fi regăsit la apendicita retroileală, de aceea, este bine ca pentru lămurirea dubiilor de diagnostic, copilul să fie internat şi supravegheat. Laparoscopia diagnostică poate fi utilizată când dubiile persistă.
- Diverticulita Meckel este dificil de diagnosticat preoperator; şi în acest caz poate apărea semnul migrării durerii spre linia mediană; oricum este o afecțiune care necesită în acelaşi grad intervenția chirurgicală;
- Telescoparea (intususcepția) este mai frecventă în primii doi ani de viață, când apendicita este rară.
- Purpura Henoch-Schönlein este de obicei precedată de o infecție respiratorie sau angină şi se însoțeşte de manifestări cutanate caracteristice; durerile abdominale sunt importante, asemănătoare celor din apendicită, iar trombocitemia şi timpul de sângerare sunt normale;
- Pneumonia lobară şi pleurezia de bază dreaptă sau diafragmatică poate genera o durere referită care să mimeze apendicita. Durerea la palpare însă lipseşte iar semnele auscultatorii şi radiologice tranşează diagnosticul.
- Rubeola poate şi ea mima apendicita acută atunci când există colici abdominale; contextul epidemiologic aduce elemente decisive de diagnostic.

La adult:

- Afecțiuni renale (pielonefrita, pionefroza şi, mai ales litiaza reno-ureterală) pot mima apendicita acută. Caracterele clinice ale colicii renale, semnele urinare şi sumarul de urină pot decide diagnosticul. Important este mai ales ca o apendicită retrocecală să nu fie interpretată ca o colică renală.
- Ileita terminală poate fi în cadrul bolii Crohn sau al unei infecții cu *Yersinia enterocolitica*. Tabloul clinic în puseul acut de ileită terminală este foarte asemănător apendicitei; de multe ori, mai ales în cazul bolii Crohn, diagnosticul este pus intraoperator. Yersinioza poate fi diagnosticată *preoperator* (context – ingestie de lapte sau produse lactate, anticorpi serici) şi tratată cu tetraciclină, sau *intraoperator* când se recomandă extirparea unui ganglion mezenteric care va fi supus examinării microbiologice şi histologice.

- Ulcerul perforat debutează cu o durere „în lovitură de pumnal” în epigastru, care se mută treptat în fosă. Antecedentele ulceroase (atunci când există), contractura abdominală, prezența pneumoperitoneului pot tranşa diagnosticul. Uneori însă aceasta se face intraoperator, când la incizia în fosa dreaptă se exteriorizează lichid gastric.
- Colecistita acută (mai ales la bolnavi obezi).
- Hepatita virală la debut poate avea elemente clinice comune (anorexie, greață, vărsături, durere) cu apendicită. Anamneza, examenul clinic care poate evidenția icterul, laboratorul (transaminaze crescute) stabilesc diagnosticul.
- Torsiunea testiculară provoacă deseori o durere referită chiar în fosa iliacă dreaptă; confuzia diagnostică presupune o examinare superficială a pacientului.
- Pancreatita acută intră în discuție mai ales la pacienții obezi; pericolul provine în prezent şi de la atitudinea conservatoare față de pancreatită în contrast cu apendicita care trebuie operată rapid. Este una din situațiile în care tomografia computerizată este indicată.
- Porfiria acută intră în discuție doar când se însoțeşte de alte semne minore (urina hipercromă); examenele de laborator stabilesc diagnosticul;
- Durerea preherpetică este vie, asemănată cu o arsură şi nu se însoțeşte de apărare musculară.
- Unele afecțiuni spinale (tuberculoza, metastaze, mielom multiplu, osteeoporoza) pot fi însoțite de durere la nivelul fosei iliace.
- Alte afecțiuni rare (criza de cetoacidoză, crizele tabetice, febra tifoidă, tuberculoza ileocecală, sindromul ileocecal leucemic tiflitisor).

La femeia adultă intră în discuție o serie de afecțiuni sau condiții legate de sfera genitală, precum:

- Salpingita acută este dificil de diferențiat numai pe baza elementului durere; există o serie de alte simptome (anamneza de secreție vaginală modificată sau de boala transmisă sexual etc.) examenul genital (completat cu prelevare de secreție pentru culturi de *Chlamydia*) şi ecografic pot stabili diagnosticul. Dacă acestea sunt neconcludente se recomandă explorarea laparoscopică.
- „*Mittelschmerz*” – durerea de la mijlocul ciclului provocată de ovulație (ruptura unui folicul urmată de sângerare şi durere de obicei în fosa dreaptă). Anamneza este esențiala, mai ales că simptomele cedează în câteva ore. În ultimă instanță laparoscopia este explorarea de elecție.
- În chistul ovarian torsionat, bolnava prezintă dureri violente şi vărsături iar ecografia, de obicei stabileşte diagnosticul; oricum şi în această situație intervenția chirurgicală este obligatorie.
- *Sarcina ectopică ruptă* se manifestă prin apariția semnelor de hemoperitoneu, iar anamneza atentă poate înregistra tulburări de ciclu şi semne de sarcină; tactul vaginal este esențial în diagnostic. Mai dificil este diagnosticul în *avortul tubar* pentru că durerea este foarte asemănătoare cu cea din apendicită; şi în acest caz laparoscopia este un pilon al diagnosticului (şi tratamentului).
- În endometrioză elementul esențial este faptul că durerile apar întotdeauna în timpul menstruației.
- Iminența de avort: anamneza, tactul vaginal şi ecografia stabilesc diagnosticul.

La bătrâni diagnosticul diferențial se face predominant cu:

- Diverticulita sigmoidiană este descrisă ca „apendicita de partea stângă” dar uneori, mai ales în situația în care sigmoidul depăşeşte linia mediană spre dreapta, durerea este tot în dreapta şi greu de diferențiat de cea din apendicită. Când există asemenea dubii de diagnostic se poate tenta un tratament conservator cu antibiotice şi fluide intravenos fiind pregătiți în orice moment pentru intervenția chirurgicală.
- Cancerul de cec, mai ales la vârstnici, se diferențiază greu de plastronul apendicular;

tomografia computerizată cu substanță de contrast administrată oral poate tranşa diagnosticul mai ales că nici una dintre cele două afecțiuni nu necesită o intervenție de urgență.

- Ocluzia intestinală are semne clare clinice şi radiologice. Dificultatea este cea de alegere a momentului chirurgical ştiut fiind faptul că şi apendicita este o cauză de ocluzie mai ales la vârstnici.
- Hematomul de teacă a drepților – apare prin ruptura deseori spontană a unor vase de la nivelul tecii, mai frecvent la pacienți vârstnici sub tratament anticoagulant. Se manifestă ca o durere parietală însoțită de apariția unei mase tumorale uneori voluminoase, fără simptomatologie digestivă.

TRATAMENT

Cu toate că există studii recente care sugerează că şi o apendicită perforată cu peritonită localizată şi simptomatologie blândă poate fi tratată conservator (drenaj percutanat sau transrectal al colecției, antibioterapie şi intervenție la 4–8 săptămâni pentru apendicectomie – citat de [5] majoritatea autorilor acceptă în acest moment ca unic tratament pentru apendicita acută sancțiunea chirurgicală. Există dezbateri dacă apendicectomia trebuie efectuată în urgență sau urgența amânată şi dacă operația laparoscopică este superioară celei clasice. Prima apendicectomie întâmplătoare (apendice inflamat aflat într-un sac de hernie) datează din 1736 (Claudiu Amyand); în mai 1880, Lawson Tam a efectuat prima apendicectomie deliberată, pentru apendicita acută.

Studii retrospective arată că riscul de perforație este minim la apendicitele care evoluează netratate de mai puțin de 24-36 ore [23] şi că intervenția în intervalul 12–24 ore de la prezentarea la camera de gardă nu este urmată de mai multe complicații sau durata mai mare de spitalizare decât cea efectuată în primele 24 ore [24].

Intervenția chirurgicală este încă tratamentul de elecție constând în apendicectomie pe cale clasică sau laparoscopică. Cu toată utilizarea în creştere a tehnicilor laparoscopice, proporția apendicectomiei deschise a rămas nemodificată [25]. Perioperator se recurge la reechilibrare hidro-electrolitică, antibioprofilaxie-terapie cu spectru larg care să acopere obligatoriu *E. coli* şi *B. fragilis*, analgezie.

Tradițional, apendicectomia se realizează folosind incizia clasică McBurney (incizie oblică care după ce trece de aponevroză, disociază fibrele muşchiului oblic intern) sau, pentru rezultate mai cosmetice, incizia Lanz. Semnele de peritonită difuză sau incertitudinea diagnosticului la un pacient septic sau în ocluzie impun un abord median.

Timpii operatori principali după reperarea cecului şi prinderea apendicelui cu o pensa „*en coeur*" sunt ligatura şi secționarea mezoului care conține vasele apendiculare, ligatura apendicelui la bază după strivirea acesteia cu o pensă hemostatică, secționarea acestuia, după crearea unei burse cecale, aseptizarea bontului şi înfundarea în bursă. Probleme curente întâlnite în cursul unei apendicectomii sunt [2, 26]:

- Dificultăți în reperarea peritoneului. Chirurgul s-a „rătăcit" în spațiul properitoneal şi trebuie să îl caute mai sus;
- Rănirea unei anse în momentul deschiderii peritoneului. Este necesară sutura imediată a acesteia şi continuarea operației;
- Dificultăți în reperarea cecului. Se va căuta la polul superior al plăgii (se poate prelungi incizia). Se basculează masa spre ajutor pentru a putea elibera câmpul de ansele subțiri. Se va lua în calcul eventualitatea unui *situs inversus*.
- Cec fix; se lasă pe loc şi se caută numai porțiunea sa pelvină care se va exterioriza.
- Se găsesc cecul şi baza apendicelui dar restul este invizibil. A nu se mări imediat incizia gândindu-ne neapărat la un apendice retrocecal; mai întâi se introduce indexul drept în plagă şi se explorează. Nu rareori acesta va exterioriza un apendice pelvin sau mezoceliac. Dacă apendicele este într-adevăr fixat fie:
  a. se prelungeşte incizia secționând la polul superior peritoneul şi muşchii şi se exteriorizează în masă cecul cu apendicele; apendicele se va extirpa după eliberarea tuturor aderențelor peritoneale.

b. se practică apendicectomia retrogradă (secțiunea la bază a apendicelui, apoi este utilizat capătul distal ca un tractor şi se leagă progresiv mezoapendicele până la vârful apendicelui).

- Deraparea ligaturii de pe artera apendiculară este mai frecventă la pacienții „incomozi" (obezi cu mezou infiltrat, friabil); în astfel de situații este de preferat ca ligatura să fie făcută de chirurgul mai experimentat. Este un incident grav care deseori necesită mărirea inciziei, găsirea cât mai rapidă a arterei fiind esențială.
- Hematom cecal produs de ac în momentul efectuării bursei. Poate fi ignorat, fiind fără urmări.
- Apendice gangrenos foarte friabil. Nu va fi strivită baza; aceasta va fi legată, delicat, cu un monofilament resorbabil. Dacă şi baza este gangrenoasă iar cecul normal, vor fi trecute două fire de cecorafie.
- Dacă cecul este edemațiat (tiflită) se va evita bursa care riscă să taie. Apendicele va fi ligaturat la bază şi secționat fără înfundare.
- Apendicele pare normal şi adevărata cauză pare a fi o limfadenită mezenterică. Se practică totuşi apendicectomia.
- Apendicita acută coexistă cu boala Crohn. Se poate practica apendicectomia, boala neafectând în cele mai multe cazuri cecul.

Cele mai frecvente complicații ale apendicectomiei [2, 22] sunt:

– Hemoragia (hematomul) plăgii; se poate rezolva cu tratament conservator (pungă cu gheață) sau mai frecvent, necesită explorarea plăgii şi ligatura vasului responsabil;
– Hemoperitoneul se datorează cel mai adesea derapării ligaturii de pe mezou. Deseori necesită reintervenție la care uneori nu se mai găseşte sursa de sângerare, artera mezoapendiculară retractându-se în retroperitoneu.
– Hemoragia colică intralumenală este rară, autolimitată şi lipsită de gravitate. Apare în urma eliminării ligaturii de bont în lumen.
– Infecția plăgii este cea mai frecventă complicație. Antibioprofilaxia şi o tehnică riguroasă scad incidența acesteia.
– Abcesul intraperitoneal – este destul de rar datorită utilizării antibioticelor cu spectru larg în apendicitele complicate. Se manifestă prin febră de tip septic, anorexie, greață, diaree, tenesme (localizarea pelvină) şi poate fi localizat: paracolic, între anse, pelvin sau subfrenic. Cauzele sunt multiple: toaleta insuficientă a cavității, hemostaza imperfectă (hematom infectat), apendicectomie incompletă, antibioterapie ineficientă, tub de dren absent sau nefuncțional. Diagnosticul este stabilit ecografic şi/sau computer tomografic, iar tratamentul poate fi: conservator (antibioterapie + suportiv) în abcesele mici, drenaj percutanat, reintervenție laparoscopică sau deschisă.
– Fistula de cec apare mai frecvent dintr-un defect de tehnică (înfundare necorespunzătoare pe un cec edemațiat etc.). Tratamentul este cel mai adesea conservator.
– Peritonitele pot fi: a) de cauză locală (cel mai frecvent o apendicectomie incompletă) sau b) peritonita de a 5-a zi (Pellerin) care apare fără o cauză aparentă (probabil secundar deschiderii unui abces intraperitoneal) după un interval de evoluție favorabilă şi necesită reintervenție.
– Ocluzia postoperatorie; prelungirea peste 4–5 zile a ileusului postapendicectomie (după o apendicită complicată) este, de obicei, semn de sepsis intraabdominal (apendicectomie incompletă, abces) şi trebuie investigat (ecografie, CT).
– Respiratorii, cardiace: sunt rare în absența unei patologii asociate.
– Tromboza venoasă profundă şi embolia pulmonară: rare postapendicectomie (mai frecvent la vârstnici şi femei care iau contraceptive orale).
– Ocluzia prin periviscerită: cea mai frecventă complicație tardivă postapendicectomie.
– Eventrația de fosă iliacă dreaptă: complicație tardivă care se conturează mai ales după plăgi care au necesitat prelungire cu secțiune de mușchi şi care eventual au supurat.

Apendicectomia laparoscopică presupune ca măsuri preliminare golirea vezicii urinare şi sondă nazogastrică; după crearea pneumoperitoneului, se introduc [27] trei trocare de 5 mm (suprapubian, în hipocondrul drept sub rebord pe linia medioclaviculară şi în fosa iliacă stângă. Se explorează cavitatea pentru alte elemente patologice. Dupa tracţionarea uşoară a cecului cu o pensă Babcock se clipează sau se foloseşte o tehnică hemostatică alternativă (Ligasure, pensa bipolară etc.) şi se secţionează mezoul. Se ligaturează apendicele cu Endo-Loop sau Endo-GIA, se introduce într-un Endo-Bag şi se extrage.

Comparativ cu tehnica deschisă abordul laparoscopic reduce infecţiile de plagă, durerea postoperatorie, numărul zilelor de spitalizare, scurtează perioada până la reinserţia socio-profesională. Principalul avantaj al laparoscopiei este totuşi latura diagnostică, metoda reprezentând *varianta de ales în durerea de fosă iliacă dreaptă de etiologie incertă*. Este de menţionat însă că numărul abceselor intra-abdominale a fost mai mare după abordul laparoscopic [28]. Alte dezavantaje aferente acestui procedeu sunt dependenţa de o pregătire tehnică superioară şi de un echipament special, costul ridicat, timpul mai mare al intervenţiei – în special în cazurile complicate [29]; laparoscopia este o tehnică din ce în ce mai utilizată dar pentru cazurile complicate (abces, poziţii dificile ale apendicelui) necesită experienţă din partea utilizatorului.

Există o serie de situaţii particulare în care tratamentul trebuie nuanţat:

Plastronul apendicular

Expune, prin aderenţele inflamatorii, la riscul de leziuni cecale sau ileale în cursul apendicectomiei. Din acest motiv dacă diagnosticul este corect, poate beneficia de tratamentul conservator descris de Ochsner-Sherren (1901). Acesta constă în administrarea de fluide pe cale intravenoasă, antibioterapie sistemică şi sondă nazogastrică. Este important ca pacientul să fie monitorizat prin urmărirea semnelor vitale, a temperaturii, leucocitozei şi a modificărilor în dimensiuni şi consistenţă ale tumorii inflamatorii. Scăderea dimensiunilor plastronului, a febrei şi a pulsului consfinţesc eficienţa tratamentului conservator. Pentru a preveni o apendicită recurentă, la 6–8 săptămâni se recomandă efectuarea apendicectomiei. Abcedarea plastronului marcată de apariţia fluctuenţei, creşterea febrei, pulsului etc., impune intervenţia de urgenţă care constă în evacuare şi drenaj.

Abcesul apendicular

Poate fi localizat la *nivelul fosei iliace drepte* sau *pelvin*. Pacienţii prezintă hiperpirexie, tahicardie, leucocitoză. Palparea abdomenului şi tactul rectal (vaginal) pot sesiza fluctuenţa, iar ecografia şi tomografia computerizată evidenţiază colecţia. Cele două modalităţi majore terapeutice sunt: a) antibioterapie completată dacă e cazul cu drenaj percutanat sau transrectal al colecţiei urmate de apendicectomie la 4–8 săptămâni; b) drenaj deschis însoţit eventual (dacă viscereliza nu prezintă riscuri) de apendicectomie [30].

Peritonita apendiculară beneficiază de apendicectomie, toaleta cavităţii şi tratamentul complex al peritonitei.

PROGNOSTIC

Principala problemă în apendicita acută este cea a diagnosticului şi nu a tratamentului. Boala este greşit diagnosticată în aproximativ 30% cazuri la copii şi adulţi [5], pentru vârstnici procentul fiind mai mare; aceasta face ca morbi-ditatea şi mortalitatea în apendicita acută să rămână destul de mari. În România, în 2005 se înregistrau 0,07 decese prin apendicită la 100 000 de locuitori şi 0,31 decese prin apendicită la 100 000 de locuitori peste 65 de ani.

APENDICITA CRONICĂ

Apendicita cronică este o formă rară de inflamaţie a apendicelui cu o simptomatologie iniţială mai blândă dar care poate atinge intensitatea din apendicita acută; patru din cinci pacienţi cu inflamaţie cronică sau fibroză apendiculară au cel puţin un semn major de apendicită acută [31]. Uneori pacienţii descriu episoade recurente ale acestei simptomatologii. Cauza apendicitei cronice pare a fi obstrucţia parţială prelungită a lumenului apendicular [31]. Semnele tomografice ale apendicitei cronice sunt similare apendicitei acute [31]. Tratamentul

apendicitei cronice este chirurgical, simptomatologia remițându-se după apendicectomie [32].

TUMORILE APENDICULARE

Tumorile apendiculare sunt relativ rare. La nivelul apendicelui se întâlnesc tumori benigne: endometrioza (de obicei descoperiri intraoperatorii), carcinoidul şi mucocelul benign şi tumori maligne: mucocelul malign, adenocarcinomul, sarcomul (rar).

CARCINOIDUL APENDICULAR

Este rezultatul proliferării neoplazice a celulelor enterocromafine de tip Kulschitzsky al criptelor Lieberkuhn. Peste 80% din aceste tumori apar la nivelul tubului digestiv; dintre acestea localizările mai frecvent întâlnite sunt cele apendiculare (cca 45%), ileale şi rectale [21]. Carcinoidul apendicular reprezintă 75% dintre tumorile apendiculare, o tumoră carcinoidă fiind descoperită la 300–400 apendici, de 10 ori mai frecvent decât orice altă tumoră apendiculară [2]. Circa 80% din tumorile carcinoide apendiculare sunt localizate în treimea distală a apendicelui. Carcinoidele apar ca tumori de mici dimensiuni de culoare gălbuie; microscopic apar compuse din celule mici, aşezate în cuiburi, şi au un pattern caracteristic folosind colorația imunohistochimică pentru Chromogranin B.

Utilizarea triptofanului alimentar de către celulele tumorale pentru sintetizarea de cantități mari de serotonină (5-hidroxitriptamină) determină scăderea sintezei de proteine; aceasta duce la caşexie şi diminuarea sintezei vitaminei PP (apar fenomene pseudo-pelagroase) [21].

Fiind de dimensiuni mici aceste tumori carcinoide sunt greu de diagnosticat clinic altfel decât prin manifestările clinice ale *sindromului carcinoid*. În aproximativ 50% din cazurile când apare sindromul carcinoid tumora deja a metastazat (predominant hepatic).

Caracteristicile [21] sindromului carcinoid sunt:

- „*Flush*” cu aspect variat (eritematos difuz afectând regiunea superioară a corpului, violaceu, în „hartă geografică”) determinat de hiperserotoninemie dar şi de alte substanțe vasodilatatoare (bradikinina, histamina, prostoglandine).
- Colici abdominale şi diaree prin hiperperistaltică determinată de mediatori la nivelul tubului digestiv.
- Cardiopatia (după o perioadă lungă de evoluție prin fibroza endocardului şi a valvelor tricuspidă şi pulmonară; rareori atinge cordul stâng);
- Bronhospasm
- Instabilitate tensională.
- Uneori, criza apendiculară dureroasă prin obliterarea lumenului apendicular de către tumoră.

Datele de laborator arată o creştere a serotoninei în plasmă ca şi a metaboliților urinari ai acesteia (acidul 5-hidroxiindolacetic).

Tratamentul carcinoidului apendicular este chirurgical. Tumorile sub un centimetru beneficiază de simpla apendicectomie în timp ce la cele peste 2 cm se recurge la hemicolectomia dreaptă (probabilitate mare de metastaze limfatice regionale). Pentru tumorile între 1 şi 2 cm posibilitatea metastazelor ganglionare se exclude prin examinarea mezoapendicelui; infiltrarea acestuia impune hemicolectomia dreaptă.

Tratamentul metastazelor hepatice este complex: chimioterapie, chemoembolizarea arterei hepatice, rezecția hepatică (când există indicație).

Prognosticul este bun, mai ales în absența metastazelor.

MUCOCELUL APENDICULAR

Reprezintă a doua tumoră ca frecvență a apendicelui, după carcinoid. *Forma benignă* apare prin obstrucția lumenului apendicular de obicei de către o structură fibroasă şi transformarea sa chistică prin secreție mucoasă sterilă (câțiva mililitri). Apendicele se măreşte mult iar simptomele sunt asemănătoare unei apendicite blânde. Infectarea sa îl transformă practic în apendicită flegmonoasă, iar ruptura apendicelui (neinfectat) este o cauză de „boala gelatinoasă a peritoneului” (*Pseudomyxoma peritonei*) [2]. Tratamentul muco-

celului benign este apendicectomia. *Forma malignă* este de fapt un adenocarcinom cu celule mucipare. Tratamentul mucocelului malign este hemicolectomia dreaptă.

ADENOCARCINOMUL APENDICULAR

Adenocarcinomul apendicular primar este extrem de rar; tratamentul este stadial cu aceleaşi indicaţii ca ale oricărui adenocarcinom de colon drept; tratamentul chirurgical uzual este hemicolectomia dreaptă.

SARCOAMELE APENDICULARE

Sarcoamele apendiculare sunt tumori maligne extrem de rare cu diseminare venoasă şi aceleaşi indicaţii terapeutice ca ale altor tumori sarcomatoase.

ALTE AFECŢIUNI APENDICULARE

DIVERTICULII APENDICULARI

Sunt o raritate şi pot fi adevăraţi (congenitali) sau dobândiţi; diferenţa se face prin prezenţa la primii a tuturor straturilor peretelui intestinal în timp ce la cei dobândiţi lipseşte stratul muscular. Cei dobândiţi pot coexista cu mucocelul [2]. Clinic sunt caracterizaţi de crize iterative de apendicită. Tratamentul este chirurgical, constând în apendicectomie.

TELESCOPAREA APENDICULARĂ

Este o afecţiune rară care apare la copii şi de obicei se descoperă intraoperator. Simptomatologia este blândă şi în lipsa tratamentului (apendicectomie) se produce telescoparea apendiculocolică urmată de ratatinarea apendicelui. Este o cauză reală de absenţă a apendicelui [2].

BIBLIOGRAFIE

1. Cope Zachary. The acute abdomen în rhyme. London H.K. Lewis, 1972:45.
2. O'Conell PR. Chpt 59. The Vermiform Appendix. Bailey Surgical Textbook, ediţie electronică.
3. Duval P, Gosset A, Gathellier J, Petit-Dutaillis D: Precis de Pathologie Chirurgicale, Masson et Cie, 1938; 709-756.
4. Gerota D, Apendicita şi celelalte maladii ale apendicelui vermiform – Studii anatomo-clinice – Atelierele grafice „Cultura Nationala", 1929, Bucureşti.
5. Craig S *et al*. Appendicitis, acute. Emedicine online.
6. R S Bennion, E J Baron, J E Thompson, Jr, J Downes, P Summanen, D A Talan, and S M Finegold. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis-revisited. Ann Surg. 1990 February; 211(2): 165–171.
7. El-Sherbini M., Al-Agili S, El-Jali H, Aboshikiwa M, Koha M. Isolation of Yersinia enterocolitica from cases of acute appendicitis and ice-cream. Eastern Mediterranean health Journal. Volume 5, Issue 1, 1999, Page 130-135.
8. Vlad L. Patologie chirurgicala; Editura Medicală Universitară Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca, 2003: pag. 99.
9. Thimsen DA, Tong GK, Gruenberg JC: Prospective evaluation of C-reactive protein în patients suspected to have acute appendicitis. Am Surg 1989 Jul;55(7):466-8.
10. Pedrosa I, Levine D, Eyvazzadeh AD, *et al*: MR imaging evaluation of acute appendicitis în pregnancy. Radiology 2006 Mar;238(3):891-9.
11. Puylaert JB: Imaging and intervention în patients with acute right lower quadrant disease. Baillieres Clin Gastroenterol 1995 Mar; 9(1):37-51.
12. Rao PM, Rhea JT, Rattner DW, *et al*: Introduction of appendiceal CT: impact on negative appendectomy and appendiceal perforation rates. Ann Surg 1999 Mar; 229(3): 344-9.
13. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, *et al*: Helical CT combined with contrast material administered only through the colon for imaging of suspected appendicitis. AJR Am J Roentgenol 1997 Nov; 169(5): 1275-80.
14. Ohmann C, Yang Q, Franke C: Diagnostic scores for acute appendicitis. Abdominal Pain Stdy Group. Eur J Surg 1995 Apr;161(4):273-81.
15. Tzanakis NE, Efstathiou SP, Danulidis K, *et al*: A new approach to accurate diagnosis of acute appendicitis. World J Surg 2005 Sep;29(9):1151-7.
16. Anderson R, Hugander A, Thulin A, Nystrom PO, Olaison G. Indications for operation în suspected appendicitis and incidence of perforation. BMJ 1994; 308:107-10.
17. Temple CL, Huchroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis în adults: a prospective study. Ann Surg 1995;221:278-81.
18. Faegenburg D. Fecaliths of the appendix: incidence and significance. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1963; 221:278-81
19. Hobler KE. Acute and Suppurative Appendicitis. The Permanente Journal, Spring 1998/vol 2, No 2.
20. Anderson R, Hugander A, Thulin A, Nystrom PO, Olaison G. Indications for operation în suspected appendicitis and incidence of perforation. BMJ 1994; 308:107-10.
21. Simici P, Patologia chirurgicală a apendicelui cecal în Tratat de patologie chirurgicală, vol VI ed. Proca E, sub red. Juvara I, Ed. Medicală, 1986, 328-53.
22. Grigorescu Al. Complicaţii precoce în chirurgia digestivă. Ed. Medicală, 1981; 234-40.
23. Bickel NA, Aufses AH, Rojas M: How time affects the risk of rupture în appendicitis. J Am Coll Surg 2006 Mar;202(3):401-6.

24. Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, *et al*: Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. Arch Surg 2006 May; 141(5):504-6.
25. Humes DJ, Simpson J. BMJ 2006;333;530-534.
26. Detrie Ph. Chirurgie d'urgence; Masson, 1976; 426-434.
27. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag 1995; (629-31).
28. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane database Syst Rev 2004; (4): CD001546.
29. Lin HF, Wu JM, Tseng LM, *et al*: Laparoscopic versus open appendectomy for perforated appendicitis. J. Gastrointest Surg 2006 Jun; 10(6):906-10.
30. Blomquist PG, Anderson RE, Granath F, Lambe MP, Ekbom AR. Mortality after appendectomy în Sweden, 1987-1996. Ann Surg 2001;233:455-60.
31. Rao PM, Rhea JT, Noveline RA, Mc Cabe CJ. The computed tomography appearance of recurrent and chronic appendicitis. Am J Emerg Med 1998;16:26-33.
32. Crabbe MM, Norwood SH, Robertson HD, Silva JS. Recurrent and chronic appendicitis. Surg Gynecol Obstet 1986;163:11-13.

Capitolul 49
PATOLOGIA ANO-PERIANALĂ

GABRIEL MITULESCU

INTRODUCERE

Patologia ano-perianală cuprinde afecţiuni care au o largă răspândire. Schimbările în alimentaţie, sedentarismul, stresul şi ocupaţia excesivă pe care viaţa modernă le presupun au condus în prezent la o creştere alarmantă a acestor boli, care au căpătat în ultimul timp un adevărat caracter social.

Patologia ano-perianală este reprezentată de o serie de afecţiuni aparent banale, dar care pot fi responsabile de suferinţe importante şi care au un mare potenţial de evoluţie naturală spre complicaţii şi sechele redutabile, chiar infirmizante. Această evoluţie se întâlneşte din păcate destul de frecvent în practica medicală, în ciuda faptului că, exceptând cancerul anal, restul maladiilor reprezintă o paletă largă de afecţiuni benigne, canalul anal fiind, în acelaşi timp, un segment al tubului digestiv accesibil şi uşor de examinat, fără a necesita o aparatură deosebită.

În ciuda accesibilităţii acestei regiuni, evoluţia frecvent nefavorabilă a bolilor anale este de obicei consecinţa pierderii momentului terapeutic util. Această situaţie poate fi explicată pe de o parte prin neglijarea efectuării unei examinări complete a bolnavului de către medic, care consideră ca „banale" aceste afecţiuni, fie prin ignoranţa medicului în ceea ce priveşte această patologie considerată „derizorie" şi nu în ultimul rând, prin neglijenţa sau pudoarea exagerată a bolnavilor care nu se supun, în cazul unor suferinţe locale, examenului medical, pe care îl amână adeseori până în momentul constituirii complicaţiilor.

Nu mai puţin adevărat este însă că ecoul suferinţelor şi rezultatelor de multe ori incerte ale intervenţiilor chirurgicale „clasice" din sfera anală în uz până de curând (şi, din păcate, practicate de multe ori de chirurgi neavizaţi), poate fi un motiv important care să justifice oarecum temporizarea peste limită a prezentării pacientului la medic.

Toate afecţiunile canalului anal se exprimă prin intermediul a 5–6 simptome. O parte din aceste afecţiuni (fisura anală, boala hemoroidală, o parte a supuraţiilor ano-perianale, condiloamele acuminate etc.) pot fi abordate şi în condiţiile specifice ale unui cabinet ambulator, dar o altă parte importantă a acestor afecţiuni nu pot fi abordate în aceste condiţii. Aceste ultime afecţiuni trebuie cunoscute şi recunoscute de practician pentru a putea îndruma pacientul spre soluţia optimă corespunzătoare diagnosticului corect, premisa esenţială care poate conduce la vindecare.

Totodată, cele 5–6 simptome atribuite patologiei anale (considerată „banală"), pot ascunde fie debutul, fie expresia unor boli loco-regionale de gravitate certă, a căror nedepistare, datorită unei examinări superficiale, incomplete sau incorect efectuate, poate determina pierderea momentului terapeutic util şi este suficient numai dacă amintim de cancerul de colon sau rect. Suferinţa anală poate fi în acelaşi timp expresia sau punctul de plecare al unei alte afecţiuni de vecinătate sau al unei suferinţe la distanţă (colon sau alte organe, aparate şi sisteme), la debut sau în plină evoluţie, sau poate doar fi coexistentă cu aceasta, situaţii care trebuie permanent avute în vedere pentru a înlătura greşeala unor omisiuni de diagnostic.

Consecinţele, rezultatele de multe ori incerte şi suferinţele pe care le presupun intervenţiile chirurgicale „clasice" din sfera anală au determinat, în lumina descoperirilor recente în etiopatogenia afecţiunilor anale şi în continuă imaginare şi perfecţionare a arsenalului terapeutic, schimbări semnificative în tratamentul acestor boli, axat astăzi în principal pe metode terapeutice non-operatorii, larg răspândite în prezent în toate ţările civilizate. Majoritatea acestor metode se practică actualmente, în condiţiile unui diagnostic

corect si precoce, fără internare, sub anestezie locală sau generală de scurtă durată, fiind relativ nedureroase, fără complicații notabile, ușor de suportat şi cu rezultate bune în cea mai mare parte a cazurilor şi nu presupun scoaterea pacientului din sfera activităților sale curente. Se pare deci că intervențiile chirurgicale „clasice" din sfera anală vor aparține, în curând, în consecință, trecutului.

Diversitatea şi complexitatea afecțiunilor, a metodelor diagnostice şi a celor terapeutice şi necesitatea vindecării fără sechele a unor boli aproape în totalitate benigne a determinat crearea unei noi subspecialități chirurgicale, Proctologia.

DATE DE ANATOMIE CHIRURGICALĂ

Pentru o bună înțelegere a acestei patologii este necesară rememorarea unor date de anatomie ale regiunii ano-perianale [1–7].

CANALUL ANAL

Canalul anal reprezintă ultima porțiune a rectului care străbate perineul (rectul perineal), constituind orificiul prin care acesta se deschide la exterior (*annulus,* lat. = inel, *proctos,* gr. = inel, anus), deci calea prin care sunt eliminate în exterior materiile fecale şi gazele. Funcția sa de bază este cea de **continență**, cea grosieră (pentru fecale) asigurată de cei doi mușchi sfincteri şi cea de finețe (pentru gaze) asigurată de dilatațiile fiziologice ale plexurilor venoase.

Canalul anal este un segment de cilindru dispus vertical şi orientat oblic spre posterior în plan sagital. El măsoară 3 până la 4 cm, fiind cuprins între orificiul anal unde se continuă cu tegumentul perianal şi joncțiunea cu rectul, situată superior. El este în mod obişnuit un traiect virtual, deschizându-se reflex în momentul exonerației; unghiul pe care îl face cu rectul (deschis posterior), dispare în momentul evacuării scaunului.

Orificiul anal este reprezentat de o linie anocutanată situată la aproximativ 2 cm distal de linia dentată. Orificiul anal marchează intrarea canalului anal.

Canalul anal este divizat în două porțiuni de către **linia dentată** (linia pectinată) situată la unirea 1/3 inferioară cu 1/3 mijlocie a sa, de unde canalul anal este orientat oblic superior şi posterior. Linia dentată este reprezentată de joncțiunea dintre ectoderm şi endoderm din canalul anal, ca o linie neregulată ce călătoreşte de-a lungul papilelor şi criptelor Morgani.

La introducerea progresivă a anuscopului, se va vizualiza la început peretele posterior (fig. 49.1).

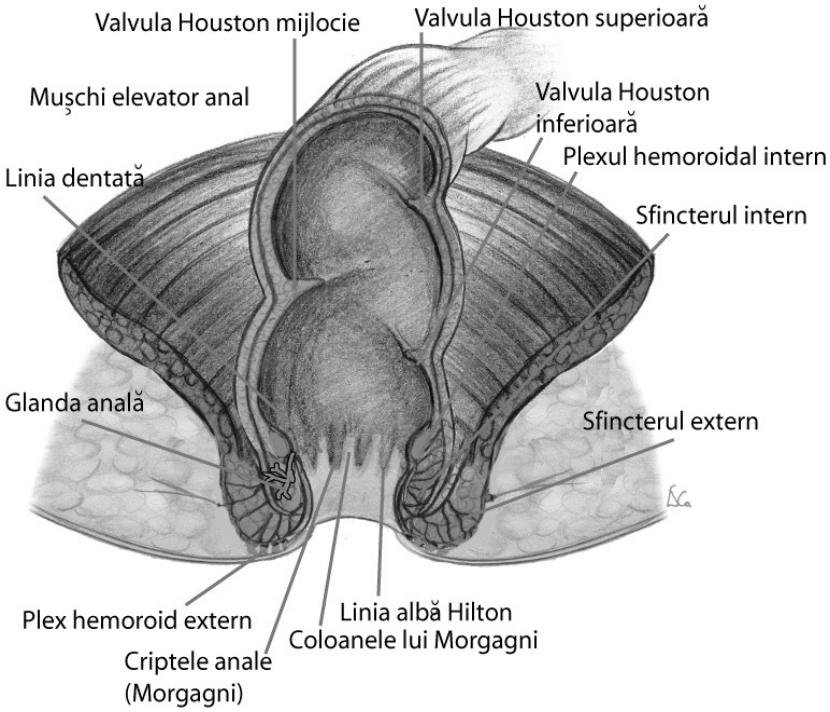


Figura 49.1. Canalul anal.

Interiorul canalului anal este structurat într-o succesiune de falduri mucoase semilunare, contigui, **valvulele anale**. Acestea mărginesc recesurile **criptelor anale** (sau **sinusurile anale**, sau criptele Morgagni). Mucoasa canalului anal situată dedesubtul liniei dentate formează **pectenul**, puternic aderent la păturile profunde prin prezența ligamentului Parks. Deasupra, mucoasa este dispusă în falduri longitudinale, **columnele rectale** sau columnele Morgagni, care acoperă plexul hemoroidal intern.

Mucoasa are o culoare roşie-închisă la acest nivel.

Canalul anal este abordat în două concepții. Prima este a canalului anal funcțional sau chirurgical, iar a doua este a canalului anal anatomic; cele două concepții se abordează adesea diferit întrucât nu reprezintă deloc acelaşi lucru.

Canalul anal chirurgical are o lungime de aproximativ 4 cm şi este plasat între orificiul anal sau spațiul intersfincterian distal până la inelul anorectal proximal.

Canalul anal anatomic măsoară numai 2 cm lungime şi este plasat între orificiul anal distal până la linia dentată proximală.

APARATUL SFINCTERIAN

Mucoasa canalului anal este înconjurată de doi cilindri musculoşi, plasați unul în celălalt.

Primul cilindru este **sfincterul intern** care rezultă din îngroşarea şi prelungirea inferioară a păturii musculare interne circulare netede a rectului (fiind deci un muşchi involuntar).

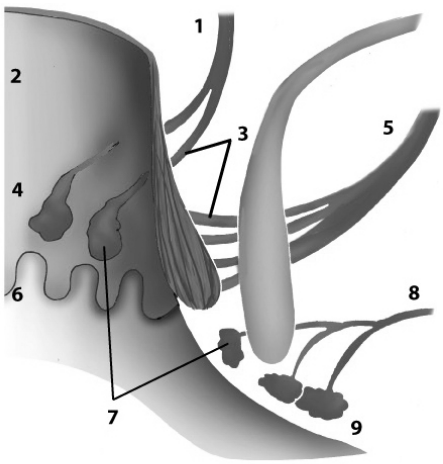
Cilindrul extern este reprezentat de **sfincterul extern** care este constituit tot din fibre musculare circulare, dar striate (fiind deci un muşchi voluntar), conținând fibrele muşchiului ridicător anal (puborectal) în porțiunea sa *profundă*, constituind în jos porțiunea *superficială* care înconjoară complet sfincterul intern şi continuând cu porțiunea *subcutanată*, cea mai superficială, în raport direct cu orificiul anal.

Între componenta internă şi externă a aparatului sfincterian se percepe la palpare o depresiune circulară vizibilă la anuscopie şi denumită **linia albă Hilton** care este determinată datorită inserției la acest nivel a țesutului intermuscular care realizează separarea între sfincterul anal intern şi extern, țesut constituit din fibrele stratului muscular longitudinal al rectului perineal şi fibre din puborectal. Acest sept intermuscular pasează prin sfincterul intern pentru a alcătui **ligamentul Parks** care aderă la pecten.

Spațiul submucos este situat între mucoasa canalului anal şi sfincterul intern şi constituie spațiul în care se dezvoltă hemoroizii interni.

PLEXUL HEMOROIDAL INTERN

Circulația venoasă a canalului anal este reprezentată de plexuri venoase multianastomozate, submucoase, trans- şi perisfincteriene, plexuri care realizează două conectări sau fluxuri venoase, una *superioară* şi alta *inferioară* zonei denumite pecten.



1 Vena rectală superioară
2 Sfincterul intern
3 Drenajul principal al hemoroizilor
4 Plexul hemoroidal intern
5 Vena rectală mijlocie
6 Pectenul (linia pectinee)
7 Anastomoza prin pecten
8 Vena rectală inferioară
9 Plexul hemoroidal extern

Figura 49.2. Plexurile hemoroidale.

La nivelul plexului hemoroidal intern sau submucos, există în mod normal, constant, ectazii venoase denumite **ampulele Duret** şi constituind *„hemoroizii fiziologici"* cu rol în etanşarea închiderii orificiului şi canalului anal; aceste dilatații devin entitate patologică atunci când se manifestă clinic prin semne, simptome sau complicații.

Hemoroizii interni sunt cavităţi conţinând sânge care măsoară 2 până la 15 mm în diametru. Acestea sunt delimitate de un endoteliu venos şi uneori de perete de tip capilar.

Adesea la acest nivel se întâlnesc anastomoze arteriovenoase care determină aparenţa unei structuri de tip „*cavernos*". Se descriu de asemenea anastomoze între vase şi mucoasa canalului anal (fig. 49.2).

Hemoroizii interni sunt acoperiţi de un epiteliu tranziţional non-glandular sau epiteliu scuamos non-keratinizat.

Aceste structuri vasculare sunt menţinute în poziţie prin intermediul **ligamentului Parks** şi prin intermediul unor fibre musculoconjunctive care alcătuiesc un veritabil **ligament suspensor**, conectat la mucoasa anală, la sfincterul intern şi la stratul muscular longitudinal (fig. 49.3).

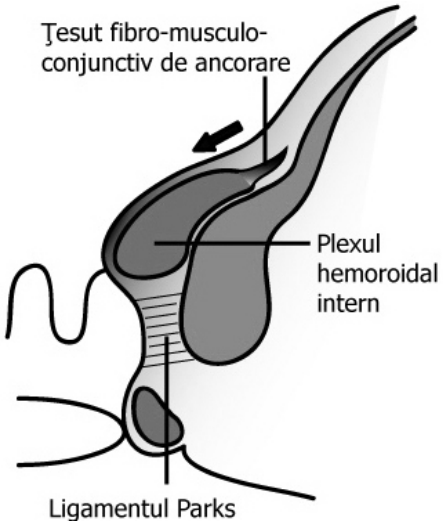


Figura 49.3. Mijloacele de fixare ale hemoroizilor.

Fibrele musculoconjunctive sunt intens întrepătrunse cu structurile vasculare formând **ţesutul hemoroidal**, localizat în spaţiul submucos. Acesta nu alcătuieşte un inel continuu, fiind întrerupt pe alocuri de ţesut conjunctiv şi fiind aglomerat cu precădere în trei zone principale: lateral stânga, dreaptă anterioară şi dreaptă posterioară.

PLEXUL HEMOROIDAL EXTERN

Constă în mici vene subcutanate care drenează marginea anusului şi sunt situate în imediata proximitate a fasciculului subcutanat al sfincterului extern, în spaţiul marginal.

VASCULARIZAŢIA

Rectul şi canalul anal sunt irigate de trei artere:

- **artera rectală superioară**, ram terminal al arterei mezenterice inferioare;
- **artera rectală mijlocie**, ram al arterei iliace interne;
- **artera rectală inferioară**, ram al arterei ruşinoase.

Arterele rectale sunt denumite şi artere hemoroidale. Între ele există anastomoze extensive. Fluxul arterial din hemoroizii interni are origine esenţială în submucoasă şi provine din artera rectală superioară.

Venele sunt satelite arterelor şi poartă denumiri identice. Hemoroizii interni drenează în:

- **vena rectală superioară** care este în final tributară venei porte;
- de asemenea, dar de o mai mică importanţă, în **vena rectală mijlocie**, tributară venei cave inferioare.

Hemoroizii interni sunt deci *anastomoze anatomice porto-cave*, dar niciodată nu capătă semnificaţia celorlalte anastomoze porto-cave în situaţiile patologice.

- **vena rectală inferioară** drenează plexul extern subcutanat, spre vena cavă inferioară.

Un fin sistem vascular submucos formează o serie de comunicări între plexurile hemoroidale intern şi extern.

INERVAŢIA

Linia dentată separă plexurile hemoroidale intern şi extern. Este o extrem de importantă zonă de demarcaţie întrucât serveşte ca ghid pentru a localiza zona în care senzaţia de durere este percepută.

Limita dincolo de care durerea nu mai este percepută este localizată la 1 până la 2 cm deasupra liniei dentate.

Majoritatea tehnicilor instrumentale folosite sunt aplicate deasupra acestei limite.

SPAŢIILE ANALE ŞI PERIANALE

Reprezintă localizările predilecte ale supuraţiilor perianale:

1. Fosa ischiorectală, situată simetric de o parte şi de alta a canalului anal, prezintă pe secţiune o formă triunghiulară cu vârful orientat cranial şi baza caudal, la tegumente. Este cel mai mare dintre spaţiile perianale şi este delimitată astfel:

- vârful: inserţia ridicătorului anal la aponevroza m. obturator intern
- baza: tegumentele regiunii perianale
- extern: faţa internă a ischionului, acoperită de m. obturator intern cu canalul ruşinos Alcock
- intern: sfincterul extern şi ridicătorul anal, cel din urmă separând fosa ischiorectală de spaţiul pelvisubperitoneal.

Fosa ischiorectală conţine ţesut adipos, vase (ruşinoase interne, hemoroidale inferioare), nervul obturator intern, limfatice şi comunică prin două prelungiri, anterioară şi posterioară cu perineul anterior, regiunea fesieră şi subfesieră şi cu fosa ischiorectală contralaterală.

2. Spaţiul perianal – între sfincterul intern şi tegumente.

3. Spaţiul submucos – între mucoasă şi sfincterul intern.

4. Spaţiul pelvisubperitoneal Richet – nu aparţine topografiei zonei perianale, dar reprezintă o probabilitate de extensie a supuraţiilor; este situat deasupra ridicătorilor anali, între ei şi peritoneul pelvin.

5. Spaţiul central şi **intersfincterian** – spaţiile potenţiale Goligher, între fasciculele sfincterelor intern şi extern (fig. 49.4).

CLINICA AFECŢIUNILOR ANALE

Deşi majoritatea pacienţilor care se prezintă la consultul proctologic şi-au stabilit ei înşişi diagnosticul de „hemoroizi" sau „fisură anală", afecţiuni sinonime în accepţiunea publicului larg cu oricare simptomatologie anorectală, aceste consideraţii nu pot fi, desigur, suficiente pentru definitivarea diagnosticului.

Numai analiza judicioasă a istoricului, a simptomatologiei, împreună cu interpretarea datelor explorărilor specifice poate conduce la un diagnostic exact, premisa esenţială a unui tratament corect, capabil să conducă la vindecare.

Pentru că este esenţial ca, având în vedere benignitatea afecţiunilor pe care le tratăm, simptomatologia cu care pacientul se prezintă să se amelioreze sau mai ales să dispară şi în acelaşi timp să nu omitem alte afecţiuni, fără legătură cu cele anale, a căror ignorare ar putea duce la pierderea momentului terapeutic util.

În practică, sunt doar câteva simptome care se pot întâlni în afecţiunile anale şi care vor fi prezentate în continuare.

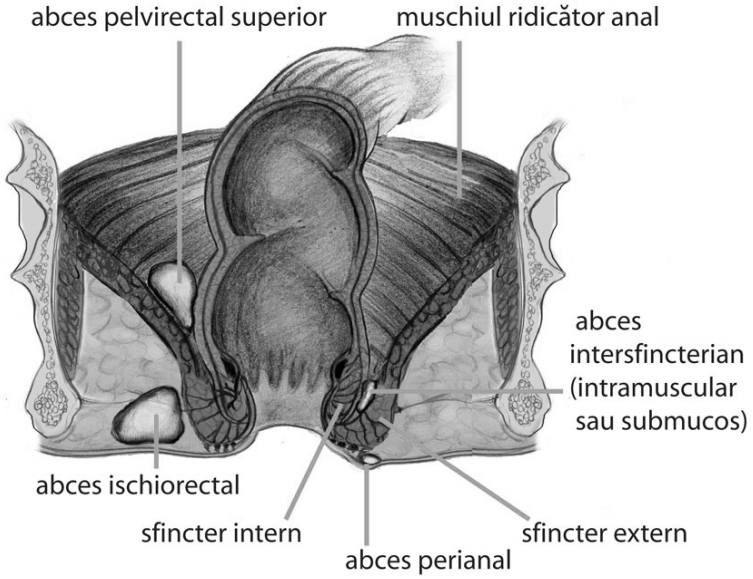


Figura 49.4. Spaţiile anale şi perianale.

SÂNGERAREA

Se estimează că cca 10% din populația adultă prezintă mici sângerări anale [3].

Aceste sângerări sunt datorate hemoroizilor în proporție de 70 – 75 % din cazuri şi fisurii anale în 15% din ele, în marea majoritate a cazurilor aceste diagnostice fiind confirmate la examenul clinic, iar restul unei largi diversități de situații patologice [8].

Importanța hemoragiei poate varia considerabil, de la mici sângerări vizibile pe hârtia igienică, la sângerări mari, consistente, şi nu aduce nici o informație etiologică.

Sângerarea de cauză anală este caracteristic asociată cu actul defecației şi constă în sânge roşu-deschis, separat de materiile fecale, adesea surve nind imediat după eliminarea scaunului. Mult mai rar, sângele poate stagna în rect şi va fi eliminat un sânge de culoare închisă sub formă de cheaguri (fig. 49.5 a, b).

În toate situațiile, este esențial să fie eliminate prin examenul local proctologic orice **alte posibile cauze de hemoragie**, în particular, prezența unei *tumori anale* sau *recto-colonice* dar şi a *recto-colitelor inflamatorii* (Crohn, rectocolita ulcerativă), *virale*, *bacteriene, parazitare, ischemice, postiradiere, a polipozelor, prolapsului rectal, malformațiilor vasculare, a ulcerului solitar rectal, afecțiunilor cu transmitere sexuală, traumatismelor* (clisme, termometre, deviații sexuale)*, dermatitelor şi excoriațiilor tegumentare* etc., înainte de a atribui sângerarea hemoroizilor sau fisurii anale [9].

În practică, în fața unei ano- sau rectoragii vom aprecia *importanța acesteia*, *frecvența, intervalul de timp de la apariția simptomului, cantitatea de sânge pierdut* şi vom interoga pacientul asupra unui eventual *tratament anticoagulant* [5].

Se vor investiga, totodată, *antecedentele familiale de cancer digestiv*.

Este, de asemenea, important de precizat caracterul sângerării în raport cu actul defecației. **Hemoragiile care survin în afara actului defecației** pot fi minore, decelate pe lenjerie (dermatite, excoriații tegumentare, afecțiuni cu transmitere sexuală, prolaps hemoroidal) sau abundente („ulcerații de termometru", după clisme sau examinări medicale intempestive sau post-radiere) sau pot fi acompaniate de tenesme rectale, senzație falsă de scaun sau de tulburări de tranzit (rectocolite inflamatorii, virale, bacteriene, parazitare, ischemice, iatrogene, diverticuloză, ulcer solitar de rect).

În cazul apariției **hemoragiei în raport direct cu actul defecației**, se va preciza caracterul indolor al sângerării (fiind cazul tumorilor când sângele este amestecat cu materiile fecale sau hemoroizilor, când sângele „coafează" fecalele sau se regăseşte pe hârtia de toaletă) sau caracterul dureros al acesteia (în fisuri anale, tumori în formă ulcerativă, ulcerații de altă natură) [3, 5].

Status-ul general al pacientului (stare generală modificată, paloare, astenie) poate fi atribuit sindromului anemic, dar în general asocierea cu inapetență, pierdere ponderală recentă nejustificată, astenie, fatigabilitate, sugerează **microsindromul Savițchi** de impregnație malignă.

În toate cazurile, examenul proctologic (inspecția marginii anale, tuşeul anal şi rectal, anuscopia şi rectosigmoidoscopia) este indispensabil.

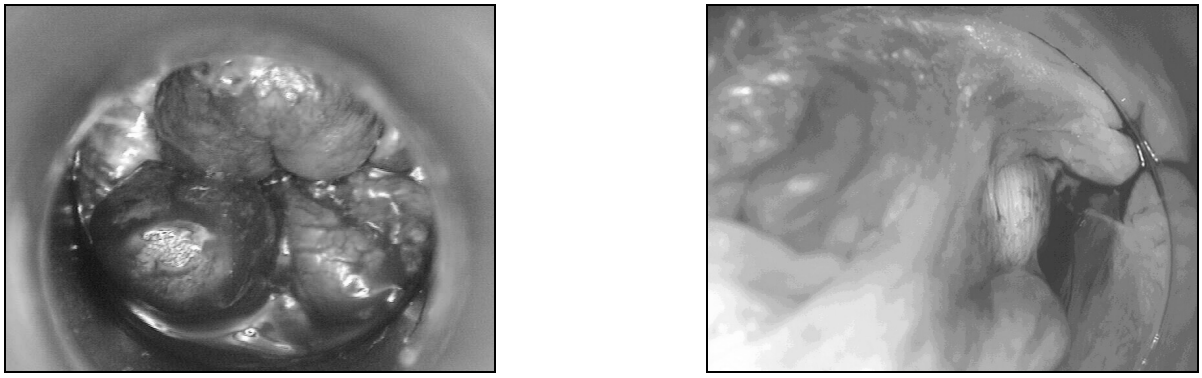
DUREREA

Vor fi analizate *tipul durerii* (arsură, sfâşiere, tenesm dureros, presiune etc.), *caracterul cronic* sau *acut* al acesteia ca şi *modificările apărute în timpul* sau *în urma defecației*.

Dacă durerea este simptomul predominant, va trebui căutată prin examen proctologic sursa durerii: fisura anală, complicațiile trombotice hemoroidale, dermatitele, ulcerațiile herpetice şi din maladiile cu transmitere sexuală, papilite, abcese, fistule, boala Crohn, cancerul în formă ulcerativă, endometrioze, corpi străini, fecaloame.

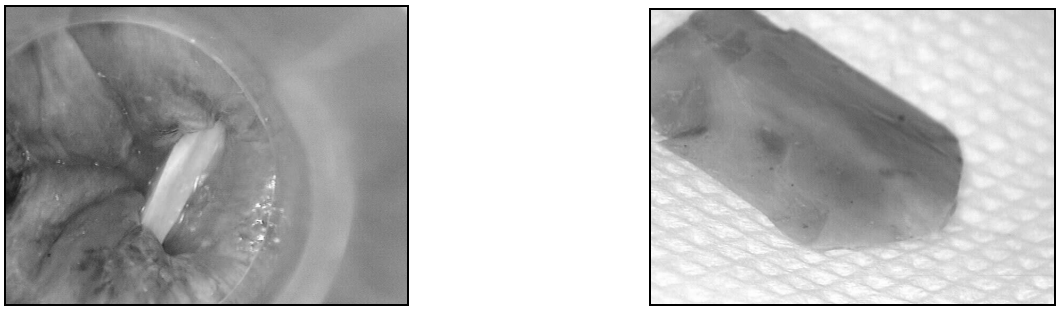
Durerea de cauză anală apare în general în relație directă cu emisia fecalelor şi poate fi atribuită unei leziuni decelabile la examenul proctologic (fig. 49.6).

Se va preciza vechimea durerii, orarul, durata în timp şi tipul acesteia (sfâşiere, presiune, arsură etc.) şi, de asemenea, va fi analizată relația durerii cu actul defecației.



a b

Figura 49.5. a. Hemoroizi interni sângerânzi, b. fisură anală sângerândă.



a b

Figura 49.6. a, b Corp străin intraanal (os).

Durerea declanşată de emisia fecalelor poate fi atribuită fisurii acute tipice acompaniată de un sindrom fisurar tipic sau unor fisuri cronice, fisurări, dermatite, ulcerații din bolile cu transmitere sexuală, ulcerații din boala Crohn, tromboza externă ulcerată, cancer în formă ulcerativă.

Durerea care apare fără legătură cu emisia fecalelor poate fi nocturnă de scurtă durată (proctalgie fugace), declanşată sau agravată de poziție (coccigodinie, sindrom de canal Alcock, tulburări ale staticii pelvine) sau poate fi permanentă, fie acută (abces, fistule, tromboze, corpi străini, fecaloame) fie cronică (cancer în forme avansate, nevralgie esențială, tulburări ale staticii pelvine) [3, 5].

În toate cazurile, examenul proctologic (inspecția marginii anale, tuşeul anal şi rectal, anuscopia şi rectosigmoidoscopia) este, de asemenea, indispensabil.

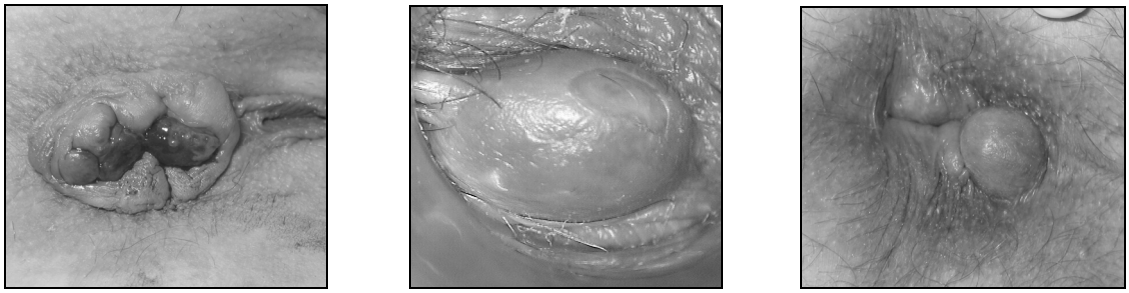
TUMEFIERILE ŞI PROLAPSUL

Pacienții pot descrie apariția unor *formațiuni tumorale* sau *pseudotumorale* în timpul sau după emisia materiilor fecale, formațiuni care *se pot reduce* spontan sau necesită reducerea lor manuală, adesea asociate cu senzație falsă de scaun sau presiune în regiunea anală şi perineu sau chiar durere (fig. 49.7 a).

Alteori, formațiunile apar şi se dezvoltă în regiunea anală/perianală *permanent* şi pot fi însoțite de durere, sângerare sau emisia unor secreții muco-purulente, sau pot fi indolore (fig. 49.7 b, c).

În cazul **tumefierilor care nu apar decât după emisia fecalelor**, acestea pot avea o apariție brutală (prolapsul trombozat), se pot asocia cu sindrom fisurar (papilă hipertrofică) când sunt extrem de dureroase sau pot fi indolore, ca în cazul prolapsului hemoroidal netrombozat sau prolapsului rectal, papilelor sau tumorilor rectale prolabate.

Tumefierile inițial externe pot fi la rândul lor indolore (chiste sebacee, chiste epidermice, adenoame, papiloame) sau pot fi dureroase, cu apariție progresivă (cancer epidermoid, melanom), cu apariție brutală acompaniate de semne generale,



a b c

Figura 49.7. a. Prolaps hemoroidal, b. tromboză hemoroidală externă, c. lipom perianal.

tulburări urinare şi durere pulsatilă (abcese, flegmoane, acutizări ale fistulelor perianale) şi cu apariţie brutală dar fără semne generale (tromboză acută).

Tumefierile canalului anal pot fi **acute** (tromboza hemoroidală externă, abcese, flegmoane, fistule în puseu acut) sau **cronice** (condiloame, marişte hemoroidale, carcinoame).

Prolapsul poate aparţine hemoroizilor (când pliurile mucoasei sunt orientate radiar), dar poate fi şi rectal adevărat (când pliurile mucoasei sunt orientate circular), poate aparţine de asemenea tumorilor anale sau rectale, papilelor hipertrofice etc. [10, 11].

Examenul proctologic (inspecţia marginii anale, tuşeul anal şi rectal, anuscopia şi ectosigmoidoscopia) este şi în acest caz obligatoriu.

SCURGERILE ANALE

Se poate constata existenţa unor scurgeri anale al căror caracter poate orienta aprecierea etiologică: *mucoide* (hemoroizi, prolaps rectal, condiloame, fisuri, cancer, rectocolite inflamatorii, eczeme, excoriaţii tegumentare, adenoame viloase, ulcer solitar rectal, sindrom de colon iritabil, igienă inadecvată), *purulente* (abcese, fistule, fisură (infectată), hidrosadenită, furuncule, boli cu transmitere sexuală), *fecaloide* (incontinenţă fecală, igienă inadecvată).

În ceea ce priveşte **scurgerile purulente**, acestea pot fi acompaniate de durere când pot surveni odată cu defecaţia (fisuri infectate, tumori suprainfectate) sau în afara acesteia (abcese anale, fistule, sinus pilonidal, maladie Verneuil) sau pot fi indolore, acompaniind de asemenea defecaţia, cu sau fără falsă senzaţie de scaun (rectocolită ulcerativă, boală Crohn, anorectită cronică) sau fără legătură cu actul defecaţiei (abcese anale, fistule, sinus pilonidal, maladie Verneuil).

Scurgerile **sero-mucoase** au în general asociate fie tenesme sau senzaţie falsă de scaun (rectocolită ulcerativă, boală Crohn, anorectite cronice, ulcer solitar rectal, tumori), fie constipaţie (tumori, hipersecreţie secundară de mucus), fie asociază prolaps de efort (hemoroidal şi rectal) [3, 5].

Examenul proctologic este şi în acest caz obligatoriu.

PRURITUL ANAL

Este un simptom extrem de frecvent întâlnit şi foarte greu de interpretat, având în vedere că doar în ceva mai mult de 30% din cazuri se pot constata leziuni obiective: eczeme, psoriazis, dermatite alergice/de contact, hemoroizi, prolaps rectal, igienă locală defectuoasă, prolaps rectal, scurgeri mucoase (adenom vilos, ulcer solitar), fistule anale, incontinenţă, infecţii micotice, boli cu transmitere sexuală, parazitoze, boala Crohn, carcinom, diabet zaharat, boli hematologice maligne, colestază, limfoame, idiopatic („*pruritus sine materia*") etc. [12, 13].

Este important să definim istoricul, contextul socioafectiv în care se dezvoltă, orarul şi dacă şi alte persoane din acelaşi mediu sunt afectate.

Leziuni obiective ale canalului anal pot fi constate doar în ceva mai mult de 1/3 din cazuri.

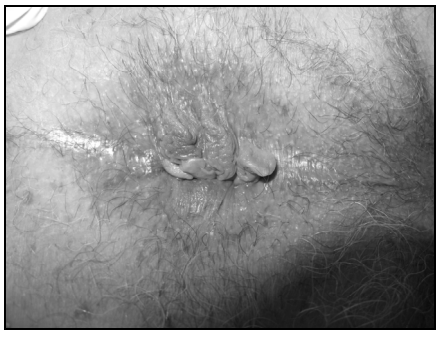


Figura 49.8. Dermatită perianală.

Pruritul poate acompania boala hemoroidală, asociat în mod obişnuit cu prolapsul şi scurgerile mucoase care favorizează macerația tegumentară locală.

În oricare altă situație pruritul nu poate fi pus în conexiune cu hemoroizii.

Pruritul poate apare şi în cazul dermatitei de contact secundară aplicațiilor de unguente anti-hemoroidale conținând anestezice locale sau în prezența scurgerilor purulente din supurațiile anoperineale.

Pruritul anal poate evolua **fără alte simptome asociate** (întotdeauna se cercetează utilizarea antisepticelor şi topicelor alergizante) ca în psoriazis, eczeme, boala Bowen, boala Paget, micoze, parazitoze (oxiuriază), de cauză iatrogenă sau prurit esențial [5].

Pruritul anal poate evolua altfel, **acompaniat de simptome asociate** cum ar fi tulburări de tranzit în sensul diareii (dermatită secundară), scurgerilor seroase, purulente, fecaloide (prolaps, supurații anale, incontinență anală, leucoree) sau a tumefierilor anale (marişte, chiste sebacee, papiloame, prolaps hemoroidal sau rectal [5].

MANIFESTĂRILE LEGATE DE DEFECAȚIE

Actul defecației trebuie analizat şi definit cu acuratețe. Tranzitul intestinal regulat şi corectarea **tulburărilor de ritm** ale acestuia (constipația în particular) precum şi rezolvarea dificultăților de golire a rectului reprezintă prima etapă în tratarea oricărei afecțiuni anale [5, 14].

Sindromul recto-sigmoidian, falsa senzație de scaun, tenesmele şi senzațiile de golire incompletă a rectului pot fi întâlnite în rectocolite inflamatorii, virale, bacteriene, parazitare, ischemice, iatrogene, maladii cu transmitere sexuală, patologie diverticulară.

Dificultățile exonerației pot fi atribuite asincronismului recto-anal, stenozelor (congenitale, tumorale, iatrogene, inflamatorii) şi tulburărilor de statică pelvină (prolaps intern, rectocel, descensus perineal).

În ceea ce priveşte **tulburările de continență**, trebuie cercetate antecedentele obstreticale, chirurgicale, neurologice, endocrine, tulburările de tranzit în contextul evaluării sfincteromanometrice şi defecografice.

Incontinența fecală este un simptom întâlnit mult mai frecvent decât se bănuieşte putând fi descoperit la mai mult de 10 % din populația adultă [15].

Nu este în mod direct legată de patologia anală curentă, dar este esențial de decelat în contextul în care pacienții nu recunosc deschis această situație.

Prezența sa indică necesitatea unei griji deosebite în stabilirea indicației tratamentului patologiei anale concomitente, acesta putând înrăutăți afecțiunea planşeului perineal sau poate determina apariția acesteia.

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE ANO-PERIANALĂ

CONTINENȚA FECALĂ

Când fecalele depozitate în colonul sigmoid sunt brusc împinse în rect, are loc dilatația ampulei rectale şi apare senzația de evacuare a scaunului.

Defecația este împiedicată în primul rând de muşchiul puborectal, care suspendă porțiunea inferioară a rectului către înapoi, lumenul acestuia fiind practic închis. În plus, în poziția erectă, masa grăsimii fosei ischiorectale este comprimată către canalul anal anterior şi lateral prin localizarea şi activitatea tonică a feselor.

Contracția sfincterului extern şi gluteului mare este uneori necesară pentru a preveni defecația.

DEFECAȚIA

Atunci când condițiile sunt propice, compresiunea asupra canalului anal exercitată de grăsimea fosei ischiorectale este slăbită prin poziționarea anatomică adecvată; muşchiul puborectal se relaxează, ducând la desfacerea lumenului şi uşoara alunecare spre jos a sfincterului anal; sfincterele anale se relaxează, cel intern conform legii Bayliss – Starling şi cel extern, voluntar.

Mişcările peristaltice ale porțiunii terminale ale canalului anal, ajutate de gravitație, determină evacuarea rectului. Aceasta poate fi acompaniată de manevra Valsalva, care va creşte presiunea intra-abdominală şi va facilita expulzia fecalelor.

REINSTALAREA CONTINENȚEI

După pasajul fiecărei mase fecale, mușchiul puborectal va restabili angulația rectului, iar sfincterele anale se vor contracta, ceea ce va conduce la restabilirea continenței [5].

EXAMENUL ANO-RECTAL

Examenul proctologic, indispensabil pentru a stabili un diagnostic corect, este facil de executat şi nu necesită o aparatură complicată. El cuprinde:

- inspecția marginii anale
- palparea
- tuşeul anal şi rectal
- anuscopia (proctoscopia)
- rectosigmoidoscopia / colonoscopia.

Primele **4 etape** reprezintă examenul proctologic propriu-zis, care va fi executat cu cea mai mare blândețe pentru un disconfort minim asupra pacientului. Cea de a 5-a examinare este utilă pentru eliminarea altor afecțiuni locale şi regionale care pot fi cauza simptomatologiei prezentate de pacient [13, 16].

POZIȚIA PACIENTULUI

Deşi plasarea pacientului în poziție „genu-pectorală" sau „ginecologică" oferă proctologului o serie de avantaje (vizualizarea mai bună porțiunii superioare a ampulei rectale, pasaj mai bun la nivelul joncțiunii rectosigmoidiene, evidențiere mai bună a prolapsului) [13], fiind vorba de bolnavi anxioşi, de multe ori vârstnici sau cu pudoare exagerată, plasarea pacientului în „decubit lateral stâng" îi creează acestuia un confort indiscutabil, care primează.

INSPECȚIA

Inspecția marginii anusului permite recunoaşterea unor situații patologice ca leziuni dermatologice, fisuri, ulcere, tumefieri, scurgeri.

Este o examinare dinamică şi va fi efectuată în repaus şi în timpul efortului de defecație (manevra Valsalva), care poate evidenția prolapsul hemoroidal intermitent (fig. 49.9 a).

Mai pot fi decelate prolapsul rectal, trombozele hemoroidale externe, mariştele hemoroidale (fig. 49.9 b), carcinomul scuamos anal, condiloamele acuminate, leziunile din bolile cu transmitere sexuală, prolapsul de papilă hipertrofică, chistele sebacee, tumorile benigne, prolapsul mucos, herpesul anal.

Sunt, deci, o multitudine de condiții care pot fi decelate la o simplă inspecție şi care pot „scăpa" la un consult grăbit [3, 17].

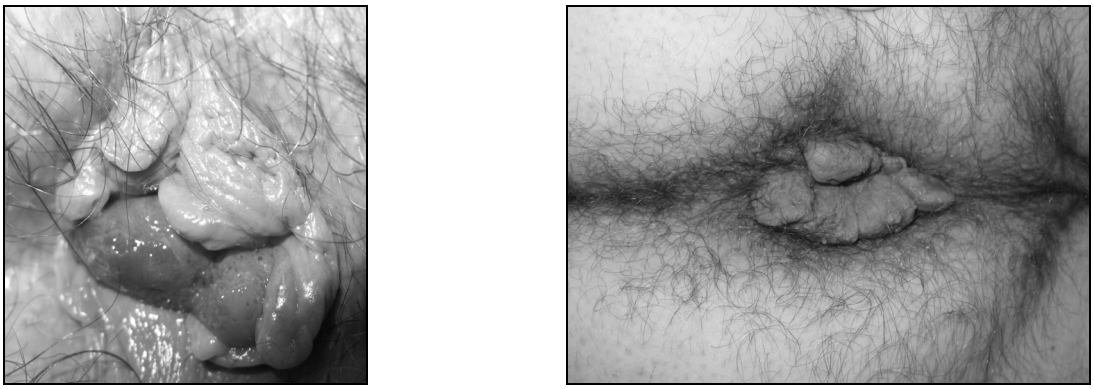
Este esențial ca inspecția, ca şi tot examenul proctologic, să fie executată cu blândețe şi gentilețe pentru a nu provoca suferințe suplimentare pacientului care ni s-a adresat tocmai pentru a ne cere să-i „luăm" această suferință.

Orice leziune necaracteristică sau suspectă va fi obligatoriu biopsiată dacă există cea mai mică suspiciune de carcinom anal.

Uneori, inspecția poate fi mai mult decât elocventă, pentru conturarea dignosticului (fig. 49.10).

PALPAREA

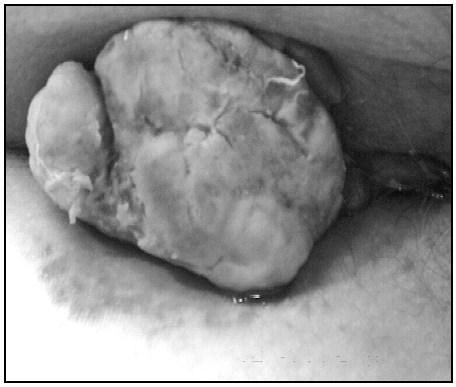
Completează inspecția mai ales în cazul zonelor indurate, a colecțiilor septice, a hipertoniei sfincteriene.



a b

Figura 49.9 a. Prolaps hemoroidal intermitent; b. Marişte hemoroidale.

a



b

Figura 49.10. a, b. Cancere anale avansate.

EXAMINAREA DIGITALĂ (TUŞEUL ANAL)

Executată cu cea mai mare blândeţe (este primul gest prin care pacientul se simte „agresionat"), poate obţine informaţii asupra tonusului sfincterian în repaus şi în timpul contracţiei voluntare a acestuia, poate decela prezenţa unor tumori, a unor corpi străini etc.

Importanţa tuşeului digital constă însă în pregătirea examenului anuscopic, prin lubrifierea canalului anal şi execuţia unei uşoare dilatări care să permită introducerea anuscopului cu disconfort cât mai mic.

Examinarea nu poate decela adesea hemoroizii care sunt structuri moi ce uneori nu pot fi palpaţi.

În cazul unor fisuri anale hiperalgice examinarea digitală nu va fi executată decât sub anestezie.

Se vor culege informaţii asupra peretelui canalului anal şi rectal, asupra organelor genitale interne feminine, prostatei şi glandelor seminale etc. şi se vor analiza vizual eventualele produse patologice rămase pe degetul examinator: sânge, puroi, mucus [18, 19].

EXAMENUL ANUSCOPIC (PROCTOSCOPIA)

Este examinarea de bază a examenului proctologic.

După lubrifiere, anuscopul se inserează progresiv urmând înclinaţia canalului anal (oblic posterior şi superior atunci când pacientul este plasat în decubit lateral stâng).

Dilataţia bruscă a canalului anal produsă de instrument poate cauza producerea unei fisuri sau chiar a unui episod lipotimic prin reflex vaso-vagal. Anuscopia este perfect tolerată dacă s-a executat dilatarea blândă prealabilă digitală şi dacă se execută cu gentileţe.

După inserţie se extrage mandrenul şi examinarea se execută printr-o retragere graduală fină a instrumentului.

La pacienţii emotivi şi în caz de spasticitate sfincteriană, instrumentul trebuie menţinut pe loc cu fermitate pentru a evita expulsia sa rapidă.

Înainte de orice manevră de rotire sau reintroducere, se montează în prealabil mandrenul pentru a nu răni mucoasa canalului anal.

Vor fi examinate în succesiune:

- porţiunea ano-rectală;
- mucoasa porţiunii superioare a canalului care acoperă plexul hemoroidal intern, care apare de o coloraţie roşie închisă, albăstruie sau eritematoasă. Acest plex poate fi determinat să procideze invitând pacientul să execute manevra Valsalva în timpul examinării;
- linia dentată, o linie circumferenţiară situată de-a lungul valvulelor şi papilelor anale;
- mucoasa de sub linia dentată care se continuă apoi cu pielea.

„Capcane" diagnostice rare în cursul proctoscopiei: hipertrofia papilară, angioame, melanom, varice rectale [20].

RECTOSCOPIA RIGIDĂ

Această examinare nu este necesară pentru diagnosticul afecţiunilor anale, dar este utilă pentru eliminarea altor afecţiuni loco-regionale care pot fi cauza simptomatologiei prezentate de pacient. Va fi practicată ca primă explorare în diagnosticul afecţiunilor rectale (de bază sau

concomitente), atunci când poate fi executată la un pacient nepregătit. Nu înlocuieşte şi nu exclude sigmoidoscopia flexibilă care este obligatorie, după prepararea colonică prealabilă [3].

Sigmoidoscopul rigid este inserat în rectul inferior, se extrage mandrenul şi instrumentul avansează sub control vizual. Flexura rectosigmoidiană este localizată la 15–18 cm de la orificiul anal. Nu este posibil pasajul acestui unghi în 53 % din cazuri [21].

RECTOSIGMOIDOSCOPIA / COLONOSCOPIA FLEXIBILĂ

Se utilizează un endoscop fibrooptic după o pregătire prealabilă colonică în scopul examinării, sub analgo-sedare, a rectului, sigmoidului şi în general a colonului descendent până la unghiul splenic.

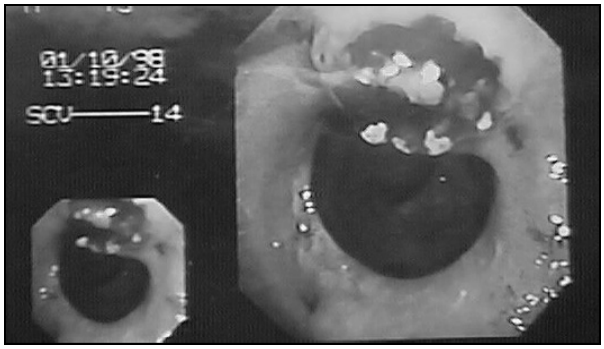


Figura 49.11. Adenocarcinom sigmoidian sângerând.

Este o examinare de rutină obligatorie care elimină posibilitatea existenței altor afecțiuni rectocolonice (în special cancerul!) [5, 22], permite aprecierea existenței afecțiunilor inflamatorii, tratamentul instrumental al polipilor şi recoltarea de material bioptic în vederea examenului anatomopatologic (fig. 49.11). Pacienții cu date incerte sau indicații particulare (rudă gradul I cu un caz de cancer de colon) vor fi îndrumați la colonoscopie totală, iar cei cu stenoze la examen baritat în dublu contrast.

FISURA ANALĂ

Descrisă de către Lockhart–Mummery în 1934 [5], fisura anală reprezintă o soluție de continuitate a marginii canalului anal constând dintr-o ulcerație posttraumatică superficială, aparent lineară, în realitate ovalară sau triunghiulară, însoțită de dureri şi contractură sfincteriană.

Fisura anală apare în porțiunea distală a canalului anal, de la marginea orificiului anal spre linia dentată, unde, inițial, interesează numai epiteliul, pentru ca, ulterior, să cuprindă toată grosimea mucoasei anale (fig. 49.12).

Fisura anală se întâlneşte mai frecvent printre bolnavii cu hemoroizi, constipați cronici, la pacienți cu alte afecțiuni locale sau de vecinătate sau singular. Boala este mai des observată la adulți şi mai ales printre femei, 90 % dintre fisuri fiind localizate posterior [5]. Reprezintă cca. 75 % din pacienții care se prezintă la consultul proctologic, procent explicat probabil prin prezența durerii care determină cel mai frecvent pacientul să se prezinte la medic.

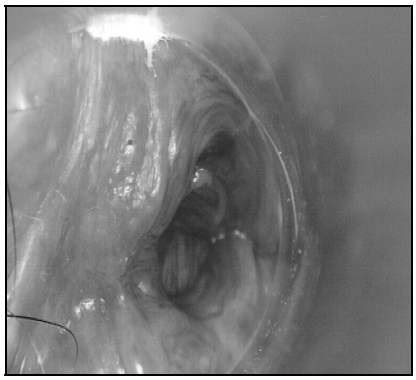


Figura 49.12. Fisura anală.

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia fisurii anale este încă incomplet precizată, controversele asupra mecanismului de formare a fisurilor continuând să fie subiect de dezbatere în literatura proctologică. Până în prezent, nu s-a putut stabili o explicație unică pentru toate particularitățile anatomo-clinice care însoțesc această afecțiune [23].

- Cea mai acceptată **teorie** este cea **mecanică**, conform căreia fisura anală este o leziune posttraumatică apărută prin agresiunea mecanică asupra unei mucoase anale fragile, în urma traumatismului marginea anală rupându-se şi astfel constituindu-se fisura [12, 24–29].

Conform acestei teorii apariția fisurii se datorează **traumatismului** reprezentat de pasajul

unor materii fecale dure sau de volum mare sau eliminate intempestiv, sau al unor succesiuni de scaune frecvente, ca în cazul enterocolitelor, sau de altă natură (iatrogen – clisme sau tuşee anale intempestive –, agresiuni sexuale, „glume proaste" etc.); acest traumatism conduce la ruptura anală doar în contextul prezenței la aceşti pacienți a unei mucoase constituțional fragile.

Peste 90 % din fisuri apar de altfel la nivelul comisurii anale posterioare, acolo unde şi anatomic se găseşte punctul cel mai slab [5, 26, 30].

Constipația habituală se asociază semnificativ cu fisura anală. Antecedentele chirurgicale anale pot constitui de asemenea un factor predispozant, cicatrizarea postoperatorie putând cauza fie *stenoza*, fie numai *lipsa de suplețe* a orificiului anal, care va fi mai susceptibil să cedeze la traumatismul reprezentat de o defecație dificilă. Nu există o profesiune care ar prezenta un risc mai mare de apariție a fisurii anale.

Se pare că ulcerații minore ale mucoasei anale generate de pasajul unor fecale dure apar probabil adesea, la toți oamenii, dar în majoritatea cazurilor acestea se vindecă rapid, spontan, fără constituirea unor sechele pe termen lung. Fisura anală ar apare, în acest context traumatic, doar la pacienții cu anomalii preexistente ale sfincterului intern, la care aceste ulcerații minore vor progresa în consecință inexorabil de la fisuri acute la cronice [5, 26, 31].

- **Teoria sfincteriană** pleacă de la ipoteza că preexistent fisurii există un tonus sfincterian crescut (fisura anală fiind chiar sinonimă în trecut cu termenul de „spasm anal"), aspect confirmat de studiile efectuate asupra sfincterului anal intern şi asupra fiziologiei canalului anal, studii care, deşi au condus la rezultate variate, au demonstrat existența a cel puțin unei anormalități la nivelul sfincterului anal intern la cei mai mulți dintre pacienții cu fisuri [26, 32–35]. Cea mai des întâlnită anormalitate observată este **hipertonicitatea** şi **hipertrofia sfincterului anal intern**, care ar determina creşteri ale presiunii de repaus la nivelul canalului şi sfincterului. Sfincterul intern determină presiunea de repaus a canalului anal, care poate fi măsurată obiectiv cu ajutorul sfincteromanometriei anorectale. Majoritatea pacienților cu fisuri anale au o presiune de repaus crescută, presiune care revine la valori normale după injectare de toxină botulinică sau sfincterotomie [33, 36].

Comisura anală posterioară este porțiunea cea mai prost perfuzată a canalului anal. Dacă această situație este un fapt anatomic, la pacienții cu hipertrofia fibrelor musculare sfincteriene interne această **vascularizație delicată** este şi mai mult compromisă. Hipercontracția sfincteriană îngreunează şi mai mult circulația, ceea ce determină ca porțiunea posterioară a anusului să devină relativ *ischemică*, aportul insuficient de sânge arterial ducând, în consecință la *hipoxie*, deci la posibilități de cicatrizare reduse [37].

- O altă teorie, **teoria vasculară** pune formarea fisurilor pe seama stazei venoase din regiunea anală.

Conform acestei teorii, fisura ar apare ca o complicație a bolii hemoroidale sau a unor tromboze hemoroidale ulcerate, tulburările trofice locale din aceste afecțiuni, rezultatul unei irigații deficitare a comisurilor, mai des întâlnită în boala hemoroidală, ar putea, după Roschke [26], să contribuie la apariția fisurilor din aceste zone.

S-a demonstrat prin studii anatomice (Klosterhalfen) [38] că la nivelul polului posterior perfuzia sangvină este modestă, aspect confirmat şi de studii oximetrice (Klug) [39] şi cu ajutorul ecografiei Doppler (Schoute) [37], studii care au decelat de asemenea o irigație deficitară şi la nivelul polului anterior.

După Soulard [5], însă, fisura nu poate fi considerată drept „ulcerul varicos" al hemoroizilor, iar „hemoroidul sentinelă", uneori prezent la polul extern al fisurii, n-ar fi după acest autor decât un „granulom inflamator cronic şi scleros".

Coroborând cele trei teorii putem aprecia că apariția şi lipsa oricărei tendințe de vindecare spontane a celor mai multe dintre fisuri se datorează situației anatomice particulare a comisurii posterioare în asociere cu anomalii sfincteriene şi tulburări circulatorii, în contextul agresiunii mecanice.

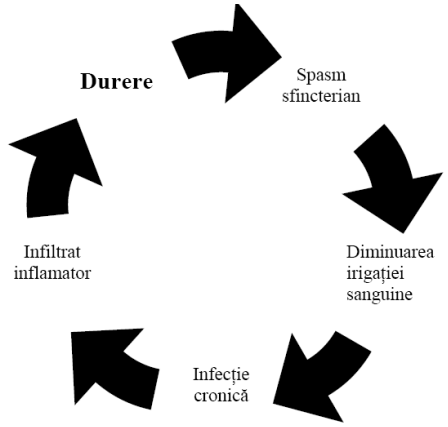
La nivelul comisurii posterioare, rigiditatea canalului anal este compromisă de fibrele oblice care derivă din sfincterul anal extern pentru a se ataşa de coccis. Fixarea canalului anal între simfiză şi coccige prin ligamentul anococcidian, duce la formarea unei zone anale posterioare cu o

elasticitate redusă şi o *vascularizaţie precară*, ceea ce determină o *scădere a rezistenţei* la pasajul materiilor fecale. Şi comisura superioară reprezintă o zonă precară, mai ales la femei.

Deşi se acceptă că preexistent fisurii există un tonus sfincterian crescut, rămâne totuşi neclar dacă acest tonus crescut este consecinţa bolii sau cauza acesteia.

Odată ce soluţia de continuitate s-a produs, zona disruptă va fi în continuare traumatizată prin pasajul materiilor fecale, astfel încât durerea va acompania în consecinţă fiecare viitoare defecaţie. Sfincterul intern va deveni deci şi mai spastic după trecerea materiilor fecale, ceea ce va avea două efecte. În primul rând, spasmul însuşi determină durere, în al doilea rând, spasmul va reduce mai departe fluxul sanguin către zona posterioară şi către fisură, ceea ce va contribui decisiv la un grad modest de vindecare.

Astfel, se constituie un veritabil cerc vicios decisiv în evoluţia fisurii anale cronice (schema 49.1) [36, 40]:



Schema 49.1. Cercul vicios al fisurii anale cronice.

Acest cerc vicios este rezumat prin *triada clinică I* a fisurii anale [5]:

- **Ulceraţie**
- **Durere**
- **Spasm.**

Au fost propuse şi alte teorii, care au încercat să găsească explicaţii asupra etiopatogeniei fisurilor şi a evoluţiei lor particulare:

- **Teoria infecţioasă** susţine că un rol important în apariţia şi evoluţia fisurilor l-ar avea infectarea criptelor sau a unor glande din această zonă (Arnous) [41].
- **Teoria nervoasă** se bazează pe modificările fibrelor nervoase decelate în secţiunile histologice de vecinătate (Aminev) [42].
- **Teoria endocrină** susţine că tulburările endocrine ar deţine primul loc printre condiţiile de formare a fisurilor (Henry) [43].
- Şi, în sfârşit, o altă ipoteză asupra formării fisurilor susţine rolul **factorului emoţional** şi al **stresului** (Bruere, Dawson şi Garrigues, citat de [5], conform acestei teorii mediatorii chimici derivaţi din catecolamine (adrenalină, noradrenalină ş.a.), sub influenţa factorilor psihici, ar declanşa, prin angiospasm, hipoxia muco-cutanată şi hipertonia sfincterului intern; în consecinţă, vor apare alterări parakeratozice ale canalului anal şi o miozita sfincterului intern. S-a constatat că afecţiunea apare cu precădere la bolnavi cu trăsături psihologice care se încadrează în aşa-zisul „*caracter anal*": pacienţi obsesivi, hipersensibili, hiperscrupuloşi etc.

Nu poate fi neglijat, totodată, nici rolul unor **factori individuali** reprezentaţi de exemplu de o predispoziţie congenitală, un anus strâmt sau un anus hipertrofic.

Şi, în fine, se întâlnesc în practică şi fisuri care nu pot fi explicate de toţi aceşti factori menţionaţi anteriori (fisuri idiopatice).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Fisura anală este o soluţie de continuitate a învelişului muco-cutanat al marginii anale, aparent cu aspect liniar, dar, de cele mai multe ori ovalară, triunghiulară sau în formă de „rachetă de tenis".

În peste 90 % din cazuri, fisura anală este localizată la nivelul comisurii anale posterioare [44]. Mult mai rar, poate fi localizată la nivelul comisurii anale anterioare (mai frecvent la femei) şi cu totul excepţional lateral. Fisurile cu localizare laterală sunt considerate „*a priori*" suspecte şi vor fi examinate anatomopatologic [44].

Deşi sunt în general unice, se pot întâlni (mai ales la femei) şi cazuri cu fisuri duble („fisuri bipolare"), sau chiar cu fisuri multiple.

Fisura anală este situată cu baza spre exterior (la piele) şi cu polul profund în interiorul canalului (la mucoasă), unde poate ajunge până aproape de linia pectinee. Ea măsoară în medie până la 1 cm

lungime, până la 3–5 mm în lățime (la bază) şi aproximativ 2–3 mm în adâncime (fig. 49.13).

Figura 49.13. Fisura anală cu ulcerație, pseudopolip inflamator şi papilă hipertrofică; în planul fisurii se observă fibrele sfincterului intern.

Fisurile se clasifică din punct de vedere anatomoclinic în *fisuri simple* sau *tinere* („fisurete"), *fisuri evoluate* sau *complete* şi *fisuri vechi*, *complicate* sau „*îmbătrânite*", forme care corespund diverselor stadii evolutive.

Elementul principal al fisurii, ulcerația, prezintă un *pol inferior* (extern), un *pol superior* (intern) şi două *margini laterale*, acestea delimitând *planşeul ulcerației*.

Inițial, la fisurile simple, tinere, ulcerația este destul de superficială şi are un fond roşu, plat, acoperit cu un țesut fin de granulație. Cu timpul, în stadiile următoare, ulcerația se adânceşte progresiv, făcând uneori să apară chiar şi fibrele musculare ale sfincterului intern. În stadiile mai avansate din fisurile vechi poate apărea fibroza sfincterului sau *ulcerația atonă*.

În acelaşi timp şi bordurile ulcerației fixe, drepte şi abrupte, aşa cum apar în fisurile simple, ajung mai târziu, în fisurile vechi şi complicate, să se îngroaşe şi apoi să se decoleze pe 2–3 mm de o parte şi de alta a ulcerației.

La polul inferior sau cutanat al ulcerației este prezent de multe ori un pliu cutanat inflamat denumit, întrucât pare a străjui fisura, „**pseudopolip santinelă**", iar la polul opus (superior sau intern) se observă uneori o formațiune similară, dezvoltată la nivelul pectenului. Aceste formațiuni par astăzi să-şi fi pierdut din semnificație, fiind în prezent considerate drept un granulom inflamator (pseudopolipul sentinelă), respectiv o **papilă Morgagni hipertrofiată** (fomațiunea pectenală) apărută prin acelaşi edem limfatic [45].

Pseudopolipul sentinelă împreună cu papila hipertrofică şi cu remanierile hemoroidale şi hipertrofice din regiunea anală, pot uşor „camufla", în special la adulți şi bătrâni, o fisură anală, deşi tocmai prezența lor în contextul clinic dureros ar trebui să fie evocatoare. Aceste aspecte sunt rezumate în *triada clinică II* a fisurii anale:

- **ulcerație**
- **pseudopolip sentinelă**
- **papilă hipertrofică**.

La copii şi tineri ulcerația este localizată mai frecvent anterior, are un caracter de regulă liniar, este mai superficială şi evoluează fără decolare laterală [46].

CLINICA

Simptomatologia fisurii anale este relativ specifică, astfel încât diagnosticul acesteia poate fi pus de cele mai multe ori pe baza anamnezei.

- **Durerea** din fisura anală apare de cele mai multe ori, specific, în trei timpi (*triada clinică III* a fisurii anale):
  - **scaun dureros**
  - **pauză**
  - **durere.**

Debutul afecțiunii este de regulă legat de emisia unui scaun de constipație de consistență mai dură, de volum mai mare sau de un puseu diareic.

După primele senzații de *durere* pe care le determină actul de defecație, urmează o perioadă scurtă de liniște („*perioada liberă*"), cu o durată de câteva minute, după care se instalează, în cel de-al treilea timp, o *durere* de o intensitate destul de mare, cu caracter de arsură, usturime, sfâşiere sau înțepătură şi care durează de regulă mai multe ore.

Această simptomatologie se reinstalează inexorabil după fiecare scaun şi este uneori atât de chinuitoare, încât bolnavii, care leagă apariția durerii de eliminarea fecalelor, îşi vor inhiba repetat reflexul de defecație pentru a nu mai avea scaun şi deci pentru a nu mai avea dureri şi îşi vor limita alimentația, astfel instalându-se *constipația*.

- **Constipația** va fi, în continuare, prin repetarea agresiunii, o cauză de întreținere şi agravare a fisurii, cu atât mai mult cu cât, la început, durerile sunt mai puternice când fisura este pe cale de constituire. Constipația, frecvent constatată la aceşti bolnavi, constituie deci atât cauza cât şi consecința durerii severe ce însoțeşte emisia scaunelor.

De teama durerii şi a constipației, în unele cazuri, bolnavii refuză să se alimenteze suficient, putând din această cauză să evolueze şi spre o denutriție mai mult sau mai puțin accentuată.

Uneori durerea poate *iradia* în zonele din vecinătate (sacru, vezică urinară, membre inferioare), ceea ce poate conduce la confuzii de diagnostic. Totuşi, în cazul fisurii anale, *legătura cu defecația este regula*, apariția durerilor fără a fi conectate cu emisia fecalelor neaparținând, de regulă, canalului anal.

Aproximativ 70 % din pacienți observă apariția sângerărilor cu sânge roşu, pe hârtia de toaletă sau pe fecale [43, 47]. Ocazional, câteva picături de sânge pot fi decelate în vasul de toaletă, dar sângerări semnificative nu apar decât cu totul excepțional în această afecțiune. În cazuri rare, durerea poate fi deosebit de intensă şi cu un caracter continuu.

- **Contractura sfincteriană** este mai puțin constantă decât durerea şi apare la mai puțin de 50 % din cazuri, fiind ceva mai frecventă la femei [43, 47].

Alături de aceste simptome mai pot fi întâlnite:

- **Pruritul,** care poate fi determinat de apariția dermatitei perianale, ca o consecință a secrețiilor ce provin din ulcerații sau a alergiei de contact produsă de variate tratamente tipice prescrise sau autoaplicate de bolnav.
- În cazul fisurilor neglijate pot apare **supurații ano-perianale.**
- Şi, nu în cele din urmă, **manifestări neuropsihice,** care se întâlnesc atât de frecvent la pacienții cu fisură anală, încât în unele tratate de psihiatrie există capitole dedicate „*bolnavului fisurar*".

Caracterul cronic al bolii şi manifestările penibile ale acesteia, care apar inexorabil după fiecare defecație şi persistă în ciuda numeroaselor autotratamente încercate (dar în lipsa unui tratament adecvat), fac ca mulți dintre bolnavi să devină obsesivi, hipocondri şi anxioşi.

În practica noastră, peste 50 % din bolnavi prezentau diverse tulburări de comportament, schimbări de personalitate şi alte manifestări cu caracter nervos care le determinau probleme importante în mediul familial, în cel profesional sau în societate, din cauza suferințelor anale. Mulți dintre ei prezentau cancerofobie în ciuda evoluției trenante a afecțiunii.

Există şi opinii după care aceste manifestări neuropsihice preexistă la pacienții cu fisură anală şi deci tocmai acest teren psihic se constituie într-un factor favorizant care ar determina apariția bolii [26].

STADIILE EVOLUTIVE

Fisura anală parcurge, evolutiv, mai multe stadii clinice, care vor fi prezentate în continuare:

Fisura acută (recentă)

Debutul său este brutal, asociat de cele mai multe ori cu emisia unui scaun dificil. *Durerea* din fisura recentă se caracterizează prin ritmul specific „în *3 timpi*":

- **durere la scaun** însoțită uneori de mici sângerări,
- **perioadă de linişte** de câteva minute şi, în sfârşit,
- **durere intensă** pe parcursul mai multor ore.

Contractura sfincteriană este vizibilă şi palpabilă şi este contraindicat de a fi testată printr-un tuşeu rectal.

Ulcerația se situează în axul unui pliu radiar, are o formă de rachetă cu bordurile supradenivelate şi un fond roşu unde putem uneori constata câteva fibre musculare ale sfincterului intern. Cel mai adesea este localizată la nivelul comisurii posterioare (85–90 %) şi mult mai rar la nivelul comisurii anterioare (6 %) [5].

Din cauza durerii intense, este contraindicat de a testa sensibilitatea şi contractura sfincteriană printr-un tuşeu rectal (fig. 49.14 a).

Contractura sfincteriană împiedică în mod obişnuit cicatrizarea, fiecare nouă defecație antrenând un nou traumatism şi chiar dacă cicatrizarea se poate produce, recidiva este extrem

de frecventă. Cel mai adesea simptomatologia se modifică puțin câte puțin, fisura trecând în stadiul cronic.

Fisura cronică

În acest stadiu, durerea este mai puțin intensă şi durează ceva mai puțin timp, contractura fiind şi ea diminuată sau chiar absentă, ceea ce face tuşeul rectal posibil şi chiar permite pasajul unui anuscop de calibru mai mic. Ameliorarea simptomatologiei este înşelătoare, modificările inflamatorii cronice împiedicând orice tendință la vindecare.

Bordurile fisurii sunt acum îngroşate şi decolate, mai ales în posterior, formând o mică mariscă denumită, eronat, „hemoroidul sentinelă". Totodată, la nivelul liniei pectinee apare o papilă hipertrofiată care poate ajunge uneori la un volum important [48] (fig. 49.14 b).

Fisura infectată

Este ultimul stadiu al evoluției. Baza ulcerației este acoperită de un granulom inflamator mai mult sau mai puțin supurat şi poate fi constatată chiar existența unui traiect fistulos superficial.

De cele mai multe ori, însă, supurația poate fi decelată ca un abces submucos eclatat, aton şi fără tendință de cicatrizare (fig. 49.15 a).

Stadiul prefisurar

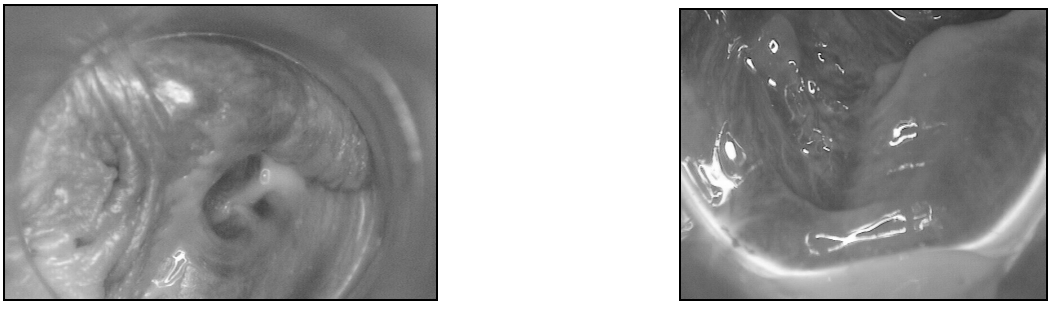
Uneori poate fi decelat un **stadiu prefisurar** sub forma unor mici eroziuni superficiale care se produc ca o consecință a pasajului unui bol fecal dur. Durerea, cu caracter de arsură, nu survine decât în momentul pasajului fecalelor, care se însoțeşte uneori de mici rectoragii. Lezinile din acest stadiu se pot vindeca spontan sau pot evolua spre fisura cronică (fig. 49.15 b).

DIAGNOSTIC

Este evocat, mai mult decât sugestiv, de caracterul durerii „*în 3 timpi*": scaun dureros – pauză – durere. Confirmarea diagnosticului este dată însă de inspecția şi examinarea regiunii anale, efectuată prin deplisarea pliurilor determinate de muşchiul *corugator cutis ani* (fascicule ale porțiunii subcutanate ale sfincterului extern, care se inseră pe piele şi dau aspectul caracteristic stelat al orificiului anal) şi prin palparea (blândă!), digitală, a anusului [13].

a b

Figura 49.14 a. Fisură anală acută; b. fisură anală cronică.



a b

Figura 49.15 a. Fisură anală infectată; b. stadiul prefisurar.

De cele mai multe ori, inspecția este suficientă pentru a diagnostica fisura anală.

Uneori, când sunt preconizate dureri insuportabile, este indicat ca examenul să continue după o anestezie locală prin badijonarea regiunii cu gel de Lidocaină 10 % ceea ce poate duce la cedarea contracturii sfincteriene şi poate practic permite examinatorului să îndepărteze pe rând pliurile şi să identifice fisura. În alte cazuri, pentru examinare poate fi necesară o anestezie locală prin injectarea în submucoasă a unei soluții de Lidocaină 1 %.

Elementele principale ale diagnosticului sunt *localizarea* fisurii cu predilecție la nivelul comisurii posterioare (ora „9" în decubit lateral stâng), *forma* caracteristică de „rachetă", *mărimea*, *caracterul bazei* şi al *marginilor*, ca şi eventualele *formațiuni polare* ce însoțesc ulcerația [13].

În acelaşi timp, vor fi căutate aspectele variate pe care le poate îmbrăca ulcerația în cursul evoluției ei de la o fisură recentă simplă, la o fisură veche („îmbătrânită") şi până la cea infectată, aspecte care vor dicta alegerea metodei terapeutice cea mai adecvată.

Fiecare dintre cele trei elemente principale de diagnostic (ulcerația, durerea, contractura sfincterului) ca şi celelalte simptome (sângerarea, pruritul etc.) pot fi întâlnite şi în alte afecțiuni anale sau de vecinătate, cu care un diagnostic diferențiat trebuie făcut.

Cum cele mai multe dintre simptome au fost analizate deja în capitolul dedicat simptomatologiei afecțiunilor anale, vom trece în revistă câteva afecțiuni care generează ulcerații margino-canalare, susceptibile de a fi abordate eronat drept fisuri anale.

Cancerul anal ulcerat

Epiteliomul anal incipient se caracterizează prin existența unei baze indurate, **nedureroase** şi care sângerează uşor. Ulcerația este mică, puțin profundă, cu borduri indurate şi o delimitare intracanalară bine percepută la examinarea digitală rectală (fig. 49.16 a).

Ecografia endoscopică transanală şi examenul IRM permit aprecierea extensiei parietale a leziunii, iar tomografia computerizată decelarea existenței diseminărilor secundare limfoganglionare sau viscerale. Biopsia cu examinare histopatologică certifică natura afecțiunii.

Oricare ar fi tipul histologic, tratamentul (bazat pe aprecierea stadiului TNM) este în primul rând radioterapia, urmat sau nu (în cazuri selectate) de intervenția chirurgicală. Locul exact al chimio-terapiei se află încă în curs de evaluare.

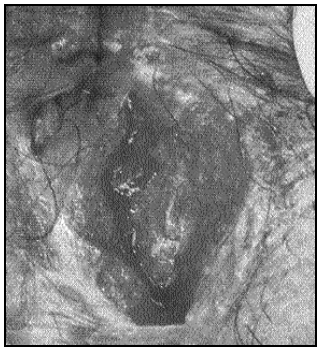
Ulcerațiile din boala Crohn

Pot fi localizate în oricare zonă a anusului. Pot fi fisuri simple, puțin dureroase, izolate, dar mai adesea, fisurile sunt multiple, margino-canalare, extensive, cu bordurile decolate şi asociate cu marişte inflamatorii (fig. 49.16 b).

Pot evalua spre constituirea unor supurații perianale adesea complexe.

Diagnosticul se stabileşte pe baza biopsiei care decelează prezența foliculului giganto-epitelioid în 2/3 din cazuri şi a aspectul evolutiv, în asociere cu leziunile intestinale caracteristice.

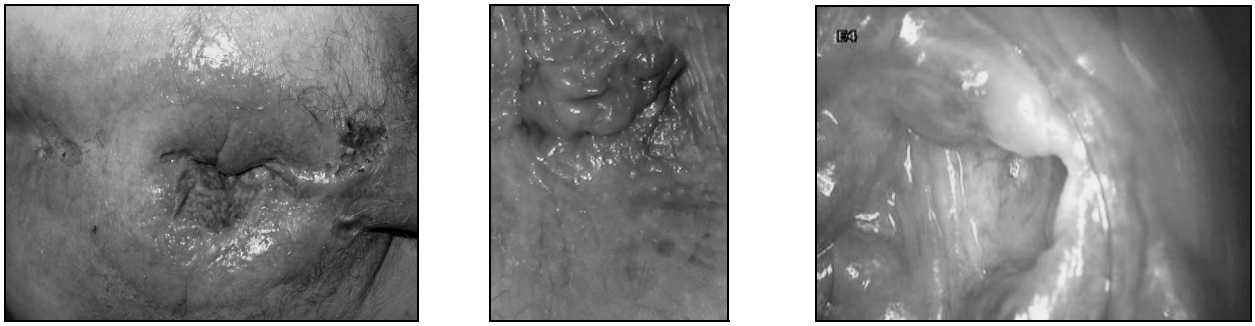
Tratamentul este esențial medical şi se suprapune cu cel al bolii Crohn intestinale. Chirurgia (prudentă !) nu se practică decât în caz de ulcerații hiperalgice.



a

b

Figura 49.16 a. Cancer epidermoid ulcerat; b. boala Crohn.



a b c

Figura 49.17 a. Herpes anal; b. leziuni nespecifice în SIDA; c. ulcer solitar rectal.

Herpesul cu localizare anală

Se caracterizează prin prezența unor ulcerații rotunde, adesea grupate în buchet, care apar prin descuamarea veziculelor herpetice caracteristice (fig. 49.17 a).

Aceste ulcerații pot căpăta un aspect extensiv în cadrul SIDA şi sunt foarte dureroase.

Diagnosticul se bazează pe însămânțări de culturi virale pe celule embrionare sau pe evidențierea antigenelor virale. Se pot cerceta efectele citopatogene ale virusului.

Tratamentul se bazează pe Aciclovir.

Ulcerațiile din cadrul SIDA

Ulcerațiile din cadrul SIDA sunt adesea *ulcerații herpetice extensive*, hiperalgice, cu localizare intracanalară. Diagnosticul se pune în principal prin culturi şi tratamentul este dat de Aciclovir, dar sunt necesare doze suficient de ridicate şi continuarea tratamentului o perioadă lungă de timp.

Herpesul din cadrul SIDA se asociază frecvent cu *citomegalovirus*, când se pot decela ulcerații unice sau multiple, superficiale sau profunde, localizate de obicei mixt, intra- şi extracanalar, intens dureroase (fig. 49.17 b). Diagnosticul se stabileşte prin examen histopatologic completat de imunohistochimie. Se va cerceta întotdeauna posibila existență a unei diseminări digestive. Tratamentul este reprezentat de Ganciclovir sau Foscarnet.

Alte leziuni întâlnite sunt ulcerațiile specifice limfoamelor maligne non-hodgkiniene din ultimul stadiu al afecțiunii. Leziunile sunt ulcerații tumorale, indurate, destructive, necrozante, extrem de dureroase şi necesită tratament foarte dificil (chirurgical).

Ulcerațiile din maladiile cu transmitere sexuală

Întâlnite mai des decât s-ar credea, pot aparține:

Sifilisului

Ulcerațiile sifilitice pot fi sub forma *şancrului*, în care ulcerația este plasată de obicei lateral şi este de regulă extinsă, sau este plasată comisural având aspectul clasic de „carte deschisă". Ulcerațiile sifilitice sunt de obicei puțin dureroase şi nu se însoțesc de spasm sfincterian, dar sunt acompaniate constant de adenopatiile inghinale caracteristice sau sub forma sifilisului eroziv secundar, când determină ulcerații multiple superficiale asociate, de asemenea, cu adenopatii satelite.

Diagnosticul este stabilit prin examinare la ultramicroscop şi prin teste serologice.

Tratamentul clasic, se bazează pe antibioterapie de tip Penicilinic.

Şancrul moale

Se caracterizează printr-o ulcerație profundă, foarte dureroasă, cu baza purulentă, borduri ridicate şi elevate. Se asociază cu o adenopatie inghinală unică inflamatorie care poate evolua către supurație. Examenul bacteriologic izolează bacilul lui Ducrey.

Donovanoza

Excepțională pentru climatul temperat, donovaniza se prezintă sub forma unei ulcerații, ovalare, indurate şi inodore. Examenul bacteriologic decelează prezența corpilor lui Donovan.

Limfogranulomatoza benignă

Limfogranulomatoza benignă sau maladia Nicolas-Favre se prezintă ca o ulceraţie profundă a comisurii posterioare. Diagnosticul se bazează pe teste serologice.

Tuberculoza anală

Localizarea anală a *Mycobacterium tuberculosis* sub formă ulcerativă este rară dar nu excepţională. Se întâlneşte obişnuit asociat cu SIDA.

Ulceraţia este cel mai adesea unică, ovalară, puţin dureroasă, cu o bază roz. Examenul histologic demonstrează prezenţa cazeumului, cultura (mai mult decât examenul direct) aduce dovada prezenţei bacilului Koch.

Bilanţul general al infecţiei tuberculoase este obligatoriu. Tratamentul se suprapune celui al tuberculozei în general (Isoniazidă + Rifampicină + Pyrozinamidă).

Ulcerul solitar rectal

Se asociază în general cu descensul rectal, acesta determinând protruzionarea peretelui anterior rectal şi „căderea” acestuia în canalul anal. Traumatizarea peretelui rectal anterior astfel prolabat prin acţiunea bolului fecal, va conduce la apariţia unei ulceraţii denumite ulcer solitar rectal, cu bază albă, în general rotundă şi cu margini nete.

Ulcerul solitar rectal produce durere şi sângerare.

Vindecarea se obţine prin rezolvarea chirurgicală a prolapsului rectal (fig. 49.17 c).

Tipuri particulare de ulceraţii anale

Întâlnite destul de frecvent în practică, acestea pot fi:

– ulceraţii *iatrogene*, cum ar fi cele produse clisme agresive, tuşee rectale intempestive sau prin utilizarea exagerată a supozitoarelor

– ulceraţii *radic*e, după tratamentul cancerelor pelvine, care evoluează ca ulceraţii necrotizante extensive şi sunt extrem de dureroase.

– ulceraţii *traumatice*, adesea produse într-un context evocator (utilizarea inadecvată a termometrelor, „glume proaste”, deviaţii sexuale sau agresiuni sexuale anale).

– ulceraţii din *amibiaza perianală*, din infecţiile cu *streptococ β-hemolitic*, *histiocitoza X*, *maladia Wegener* etc.

– ulceraţia idiopatică, în care nu se poate stabili etiologia ulceraţiei.

În concluzie, fisura anală reprezintă una din cauzele frecvente de durere anală (cel mai frecvent motiv de prezentare la consultul proctologic al pacienţilor).

Celelalte ulceraţii pot avea uneori un diagnostic facil, uneori unul dificil (necesitând investigaţii suplimentare – histologice, parazitologice, imunobiologice etc.), dar în ciuda tuturor explorărilor rămâne încă un procent de ulceraţii cu origine nedeterminată.

Evoluţia acestor ulceraţii fără etiologie este aleatorie: unele răspund la antibiotice (Metronidazol), altele la tratamentul chirurgical, de exereză, altele însă persistă în ciuda tuturor metodelor terapeutice.

În timp, probabil se va contura o afecţiune care „scapă” iniţial cercetării (boală Crohn etc.).

Evoluţia şi complicaţiile

Fisura anală evoluează natural spre cronicizare şi suprainfectare, apariţia şi dezvoltarea granulomului sentinelă şi a papilei hipertrofice (surse secundare de durere), astfel încât de cele mai multe ori tratamentul devine imperios necesar [43, 49–54] etc.). Fisurilor netratate li se suprapun abcese perianale şi fistule care pot determina în timp, la cazurile neglijate, constituirea unor stenoze anale.

Probleme deosebite pun consecinţele psihosociale ale acestei suferinţe penibile care generează pacientului mari probleme profesionale, sociale şi familiale şi care în cele din urmă îi pune probleme existenţiale.

TRATAMENTUL

Fisura anală poate evolua în aproximativ 50 % din cazuri către o vindecare spontană [43, 55]. Evoluţia naturală în celelalte cazuri este însă spre cronicizare şi suprainfectare, astfel încât de cele mai multe ori tratamentul devine imperios necesar.

Tratamentul conservator

Tratamentul medical reprezintă întotdeauna prima alegere; el poate aduce vindecarea în peste 80 % din cazuri şi urmăreşte suprimarea durerii şi contracturii sfincteriene [55, 56].

Scopul tratamentului este deci de a întrerupe cercul vicios constipație – durere – contractură sfincteriană – constipație secundară.

Băile de şezut călduțe cu soluții dezinfectante (acid boric, betadină, permanganat de potasiu), sau numai, pur şi simplu, cu apă şi săpun, contribuie prin relaxarea sfincteriană consecutivă la ameliorarea durerii, favorizând în cele din urmă vindecarea.

Sunt total interzise manevre care pot leza traumatic regiunea anală, inclusiv folosirea hârtiei de toaletă.

a. Prima linie a tratamentului medical o constituie *combaterea tulburărilor de tranzit şi a defecațiilor dificile.*

De fisura anală se asociază de obicei constipația, dar să nu uităm că şi puseele diareice (din colonul iritabil, de pildă) pot, datorită numărului mare de scaune, chiar de consistență scăzută, produce şi întreține această afecțiune prin traumatizarea repetată a regiunii.

Se va recomanda un consum sporit de lichide (peste 2–3 litri), lipsa de aport a acestuia fiind probabil una din principalele cauze ale constipației habituale.

Apoi se vor introduce în alimentație consumul sporit de fibre vegetale (fructe, legume, cereale) sau formatori de scaun cum sunt suplimente nutritive de tip Psilium (cu proprietăți laxative şi antidiareice), agenți „*bulking*", Angiofibre, Normacol, Metamucin, Xilocal etc.

Laxativele uşoare de tipul uleiului de parafină, ceaiurile „antihemoroidale" (de fapt ceaiuri laxative), se vor indica în unele cazuri în scopul de a menține un tranzit intestinal regulat şi uşor, care să nu traumatizeze anusul.

Pacientul trebuie să înțeleagă că este esențial să prezinte un scaun zilnic şi să nu-şi reprime reflexul de defecație pentru a preveni apariția constipației.

Toate aceste măsuri, prin combaterea durerii şi a contracturii pot îmbunătăți considerabil rezultatele şi putem afirma că ele trebuie asociate obligatoriu celorlaltor metode de tratament. Dacă aceste măsuri au fost abandonate, rata de recurență la pacienții tratați de autor s-a situat în jurul a 60–80 % față de cea a pacienților care au continuat să le practice (15–20 %).

b. Totuşi, în cele mai multe din cazuri, măsurile igienico-dietetice nu sunt suficiente pentru a aduce vindecarea, astfel încât **a doua linie de tratament** este necesară.

Au fost imaginate o multitudine de scheme terapeutice, cele mai multe cu rezultate incerte, reprezentate de decontracturante orale de tip Clorzoxazonă, antialgice şi antiinflamatoare, antibiotice, sedative şi anxiolitice [5, 27, 57, 58] etc.

Astăzi, este unanim acceptat **tratamentul topic** (**local,** de la grecescul „*topos*"), cu agenți capabili să combată spasmul şi durerea şi să îmbunătățească condiția circulatorie locală.

Uzul topicelor antihemoroidale este proscris, întrucât nu pot aduce vindecarea şi predispun la alergii de contact, iar folosirea supozitoarelor va conduce chiar la întreținerea bolii prin microtraumatismele care vor declanşa, prin intermediul durerii, cercul vicios caracteristic, astfel încât uzul supozitoarelor în tratamentul fisurii anale este complet interzis.

– Fisurile acute pot fi vindecate cu ajutorul topicelor care conțin anestezice locale şi cortizon. Suprimarea durerii şi a contracturii se poate obține şi după injecții subfisurare repetate cu anestezice de tipul Lidocaină 1 %, dar acestea sunt dificil de suportat, predispun la infecții postinjecționale şi au rezultate incerte.

– Pentru a obține efecte cicatrizante, unii autori recomandă injectarea subfisurară a câtorva picături de Clorhidrat dublu de chinină şi uree 5 %, a căror eficiență este însă îndoielnică [5].

– Un loc relativ important l-au ocupat, înainte, în tratamentul fisurii anale, metodele fizioterapeutice (radiația infraroşie, crioterapia etc.), astăzi tot mai puțin practicate.

– Unanim acceptate în practica curentă sunt astăzi **agenții topici** care determină îmbunătățirea condițiilor circulatorii şi produc prin relaxare musculară sfincteriană o adevărată sfincterotomie chimică, cum ar fi:

- Aplicația topică de **Nitroglicerină 0,2–0,8 %** la nivelul sfincterului intern.

Se folosesc derivați de tipul Glicerin trinitrat şi Izosorbid dinitrat, capabili să relaxeze sfincterul, reducând presiunea de repaus cu 30–40 %, ceea ce va duce la ameliorarea durerii asociată cu spasmul

muscular [59]. Totodată, prin relaxarea fibrelor musculare netede de la nivelul vaselor, determină creşterea fluxului sanguin în aria anală [60].

Acest tratament aduce vindecarea în 60–70 % din cazuri într-un interval de 2–6 săptămâni, în doza de 3–4 aplicaţii zilnice, cu riscul de recidivă situat în jurul a 10 % din cazuri [61–71].

Acţiunea nitroglicerinei se bazează pe eliberarea oxidului nitric care este un neuromediator al relaxării neurogenice al sfincterului anal uman, descoperit de O'Kelly la specimene obţinute prin amputaţie abdominoperineală [72, 73].

Din păcate, mulţi pacienţi nu pot tolera efectele adverse ale nitroglicerinei reprezentate de cefalee şi ameţeli (care apar la peste 70 % din cazuri) şi dermatita de contact secundar aplicaţiilor pe tegumente. Deşi se preconizează că utilizarea nitroglicerinei duce în timp la estomparea acestor efecte secundare, acestea pot totuşi restrânge considerabil aria de utilizare [59].

- Analogi ai unguentelor cu nitroglicerină se folosesc unguente cu **Nifedipin**, antagonist al canalelor de calciu de tipul L (care predomină la nivelul musculaturii netede digestive), determinând combaterea spasmului sfincterian şi favorizând, prin mecanism independent, creşterea irigaţiei sanguine [74].

Deşi tratamentul oral cu Nifedipin (20 mg pe zi) a fost cert dovedit a aduce o sfincteroliză reversibilă capabilă să determine vindecarea fisurii [75], efectele tratamentului pe cale generală (hipotensiune etc.) nu l-au impus ca metodă terapeutică în practica curentă.

Local, se utilizează tot în 3–4 aplicaţii zilnice, cu rata de succes în 2–6 săptămâni în 60–70 % din cazuri şi un procent de recurenţă precoce la 15–20 % din pacienţi [76; 77].

- Similar au fost propuse **Diltiazem** gel 20 %, **Bethanecol** gel 0,1 %, **Origyn**-RX [78–81].

c. A treia linie a tratamentului conservator este reprezentată de o achiziţie de dată relativ recentă a terapiei fisurii anale acute şi cronice, **Toxina botulinică**.

Aceasta este injectată direct în muşchiul sfincter intern, unde produce pentru un interval de până la 3 luni o sfincterotomie chimică, ulterior tonusul muşchiului revenind la normal. În această perioadă de circa 3 luni, de regulă, fisura se vindecă şi simptomele dispar [36, 82].

Toxina botulinică este o neurotoxină (cu cea mai puternică acţiune la om!) produsă de o bacterie anaerobă: *Clostridium Botulinum*. Acest germen a fost descoperit iniţial într-o conservă alterată cu cârnaţi (în latină *botulus* = cârnat).

Toxina botulinică inhibă specific secreţia de *acetilcolină* (mediator procontracturant) la nivelul terminaţiilor axonice ale nervilor motori şi parasimpatici şi în ganglionii acestora, spoliind rezervele de acetilcolină din butonul axonic şi chiar ar distruge se pare receptorii pentru acetilcolină ai plăcii neuromusculare. În consecinţă se va produce pareza musculaturii injectate şi vindecarea ulceraţiei [83].

Primele studii randomizate despre injectarea toxinei botulinice au fost efectuate în 1990. Există astăzi numeroase asemenea studii, toate demonstrând rate comparabile de succes [40, 84–94] etc.

Nu sunt necesare anestezia sau pregătirea colonică prealabilă.

Giorgio Maria [95] tratează comparativ un lot prin injectare de toxină botulinică şi un alt lot prin injectare de ser fiziologic. 75 % din lotul injectat cu toxină sunt complet vindecaţi şi asimptomatici la 2 luni de la injectare. Parte din cei nevindecaţi care au prezentat totuşi ameliorări nete, au fost reinjectaţi cu toxină, rata totală de succes după două injectări ajungând în final la 90 %.

Jost [40] compară doze diferite de toxină botulinică în terapia fisurii anale, concluzionând că 2 × 20 UI sunt suficiente într-o singură sesiune.

Gui [96] studiază rata de vindecare a injecţiei cu toxină în relaţie cu localizarea fisurii, constatând un succes mai mare în cazul ulceraţiilor localizate la nivelul comisurii anterioare, comparativ cu cele localizate posterior sau în vecinătatea comisurii posterioare, concluzionând importanţa gradului mai mare de fibroză în zona polului posterior, care ar restricţiona difuzia toxinei la nivelul sfincterului intern.

Deşi o serie de autori susţin că injectarea poate fi făcută la fel de bine la nivelul sfincterului extern şi chiar oriunde în zona ulceraţiei, dat fiind rata de difuzare a toxinei [97], totuşi, pare ilogică această

atitudine în lumina mecanismelor etiopatogene care determină afecțiunea.

Injectarea în țesuturile înconjurătoare a fost raportată ca favorizând suprainfectarea postinjecțională şi tromboza hemoroidală [98–101].

Toți pacienții candidați la terapie botulinică necesită o examinare proctologică atentă. Fistulele şi alte afecțiuni vor fi cu deosebire excluse. Pacienții trebuie să prezinte un sfincter hiperton. Contraindicația majoră o reprezintă tulburările de coagulare.

Un flacon de toxină botulinică Botox (100 U) sau Dysport (500 U) va fi dizolvat cu 2 ml, respectiv 2,5 ml ser fiziologic.

Întrucât toxina botulinică este denaturată de amestecarea sau agitarea violentă a soluției, dizolvantul necesită introducerea sa cu gentilețe. Vacuumul preexistent în flacon trebuie să aspire dizolvantul, în caz contrar flaconul nu va fi utilizat. Toxina botulinică reconstituită (se păstrează inițial la refrigerator la 2–8 ^{o}C) va fi o soluție clară, uşor gălbuie fără particule în suspensie. După reconstituire, soluția va fi păstrată la refrigerator (2–8 ^{o}C) maxim 4 ore şi va fi utilizată în această perioadă, întrucât după acest timp devine inactivă.

Soluțiile se vor obține astfel:

	Botox (Allergan)	**Dysport (Beaufor Ipsen)**
1 flacon	100 U	500 U
dizolvare	2,0 ml ser fiziologic	2,5 ml ser fiziologic
unități pe 0,1 ml	5 u	2 u

În general, corespondența între cele două preparate este de 1U Botox la 3U Dysport.

Soluția se injectează bilateral la cca 1 cm profunzime la nivelul sfincterului intern (după reperarea digitală a spațiului intersfincterian – linia albă Hilton şi dezinfectarea zonei cu Clorhexidină sau Alcool), de o parte şi de alta a fisurii cu ajutorul unui ac fin (27G), de 12,7 mm lungime (seringă pentru insulină în doza de 2 × 20U corespunzând 2 × 0,2 ml (Botox) respectiv 2 × 60U corespunzând 2 × 0,3 ml (Dysport).

Dozele mai ridicate recomandate de diverşi autori nu sunt în general necesare şi pot determina o rată mai ridicată a complicațiilor.

Acțiunea se instalează în general precoce, durerea reducându-se în majoritatea cazurilor începând cu prima zi. Pareza este maximă după 4–7 zile şi durează circa 4 săptămâni, după care regresează.

Terapia botulinică nu determină apariția unor efecte secundare semnificative.

Exceptând eventualele hematoame, injectite sau tromboze hemoroidale ce țin mai mult de tehnica infiltrației decât de medicamentul în sine, singurul efect secundar notabil rămâne incontinența anală, asupra căreia pacientul trebuie informat în detaliu şi care apare mai frecvent la femei cu antecedente obstreticale bogate şi la bătrâni.

Rata incontinenței este de circa 4–5 %, de regulă tranzitorie şi de scurtă durată (câteva zile până la maximum 2 săptămâni) şi este limitată la incontinența pentru gaze şi fecale lichide. Nu s-a semnalat incontinența pentru fecale solide.

Rata de vindecare după prima injectare este apreciată la 70–80 % din cazuri, procent mult îmbunătățit (peste 90 %) în cazul reinjectărilor [102].

Reinjectarea se face după minimum 2 luni de la prima sesiune, la cazurile care au beneficiat evident de prima doză.

Majoritatea studiilor efectuate asupra eficacității terapiei botulinice în fisura anală se referă la loturi în jurul a 100 de pacienți.

480 de pacienți cu fisură anală cronică îngrijiți de autor în anul 2005 au fost tratați cu toxină botulinică, 187 de bărbați şi 293 femei, cu vârsta medie de 41,5 ani (între 18 şi 79 ani).

Pacienții prezentau simptome în medie de 11,7 luni.

Criteriile de includere au fost fisuri necomplicate unice, la nivelul comisurilor anterioară şi posterioară, cu istoric de minimum 3 luni, fără modificări secundare şi care nu au cedat la tratament conservator corect condus sub supraveghere medicală şi urmat cel puțin 6 săptămâni.

Criteriile clasice de excludere (sarcina, fistula, cicatrici retractile, granulom inflamator voluminos) au fost pe parcursul anilor simplificate, în sensul

că fisurile infectate cu mici fistule submucoase au fost curetate (sau extirpate prin fulguraţie cu radiofrecvenţă sub anestezie locală cu lidocaină 1 %, în aceeaşi şedinţă injectându-se şi toxina botulinică. Mariştele sentinelă voluminoase au fost extirpate, de asemenea sub anestezie locală, la fel, în aceeaşi sesiune practicându-se şi injectarea.

Doza pe pacient a fost de 120U Dysport (Beaufor Ipsen), adică o cantitate de 0,6 ml după dizolvarea toxinei cu 2,5 ml ser fiziologic. S-au injectat câte 0,3 ml de o parte şi de alta a fisurii, în muşchiul sfincter intern reperat la nivelul şanţului intersfincterian, cu seringă pentru insulină cu ac fin (27G), lung de 12,7 mm.

După injectare, măsurile conservatoare de tipul combaterii constipaţiilor şi băilor de şezut au fost recomandate.

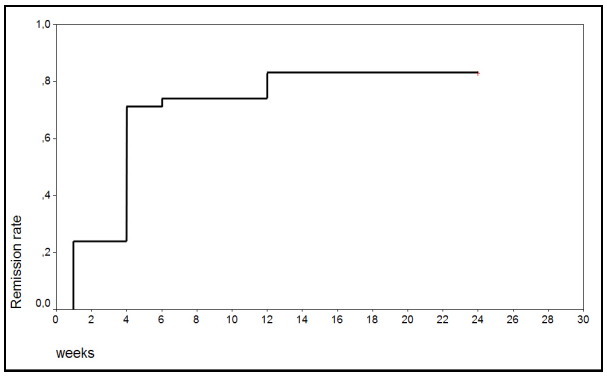


Figura 49.18. Curba Kaplan – Meier: 83 % din pacienţi erau vindecaţi la 3 luni de la injectare.

Pacienţii au fost reexaminaţi la 1, 4, 6 şi 12 săptămâni şi uneori până la 6 luni postinjectare.

Un total de 115 din 480 pacienţi au prezentat dispariţia durerii după 1–7 zile de la injectare.

La o săptămână de la injectare 178 pacienţi (37 %) prezentau reducerea tonusului sfincterian, examinarea digitală fiind posibilă în toate cazurile, cu minimum de disconfort.

La 4 săptămâni, fisura era vindecată la 341 pacienţi (71 %). 12 pacienţi au reclamat incontinenţă pentru gaze pentru mai puţin de 2 săptămâni şi 4 pacienţi (0,83 %) au suferit şi de pierderi de fecale.

La 6 săptămâni după injectare, fisura era vindecată complet în 355 de cazuri (74 %), aceşti pacienţi fiind asimptomatici.

197 (41 %), deşi prezentau încă fisura deschisă, nu acuzau nici un simptom.

Sfincterul intern în toate cazurile avea tonusul normal, nici unul din bolnavi nemaiprezentând incontinenţă.

La 3 luni după injectare, încă 43 pacienţi (9 %), erau vindecaţi şi asimptomatici (unii dintre aceştia la 6 săptămâni nu aveau decât o ameliorare relativă a durerii), dar alţi 43 pacienţi (9 %) au prezentat recidive după diverse perioade fără acuze, în toate cazurile, după scaune constipante ocazionale. In final, 83 % din pacienţi au fost declaraţi vindecaţi la 3 luni de la injectare, analiza statistică fiind foarte semnificativă (fig. 49.18).

Pacienţii cu recidive, dar care au avut un beneficiu evident de la prima injectare au fost reinjectaţi, un procent similar cu lotul total obţinându-se după reinjectare.

19 pacienţi (4 %) au făcut 3 injectări şi 2 (0,41 %) 4 injectări, cu rezultate formidabile.

Dacă, de regulă, cea de-a doua injecţie s-a practicat în jurul a 3 luni de la prima, reinjectările s-au făcut la intervale diferenţiate de timp (3 luni – 2 ani), pentru practic alte fisuri apărute după lungi perioade de vindecare.

Pacienţii declaraţi vindecaţi nu au mai prezentat nici o acuză cu sfincter normoton, nici unul nefiind incontinent.

Pacienţii nevindecaţi au fost îndrumaţi în clinici chirurgicale pentru sfincterotomie cu sau fără excizie. Întrucât aceste intervenţii au fost efectuate de diverşi chirurgi, rezultatele nu sunt cunoscute.

Având în vedere rata mare de succes, lipsa oricăror reacţii adverse exceptând incontinenţa (şi ea foarte rară) dar cu caracter întotdeauna pasager, lipsa oricăror sechele deformizante sau funcţionale, efectuarea simplă, de cele mai multe ori într-o singură sesiune de câteva minute, şi absenţa anesteziei cu riscurile ei inerente, terapia botulinică se conturează tot mai clar ca TERAPIA DE AUR în fisura anală.

În lumina acestor date, intervenţia chirurgicală este indicată doar în cazul fisurilor anale complicate.

Tratamentul chirurgical

Ultima linie în terapia fisurii anale, tratamentul chirurgical rămâne rezervat fisurilor intratabile prin metode conservatoare, inclusiv toxina botuli-

nică şi a fisurilor complicate (cu fistule, modificări deformizante ale intervenţiilor anterioare, supra-infecţii etc.). Scopul lui este de a slăbi tonusul sfincterian, favorizând astfel vindecarea.

Dilataţia anală

Procedeul reprezintă o dilataţie ce urmăreşte ruperea controlată a unor părţi din fibrele musculare ale sfincterului intern sub anestezie generală. Raţiunea sa constă în decelarea la unii pacienţi a unui grad de fibroză a fibrelor musculare ce nu mai pot fi relaxate, astfel încât fisura este împiedicată să se închidă.

Descrisă încă din 1838 de Recamier [5], dilataţia se practică digital, în cele patru cadrane, timp de 3–5 minute. Deşi procedeul determină evident ameliorarea sau dispariţia simptomatologiei (rata de succes este în jur de 90%), iar tehnica originală cu câte două degete ale fiecărei mâini (Watts) tinde să fie înlocuită astăzi de dilataţia cu speculum anal sau cu baloane, procedee ce permit o dilataţie controlată [103, 104], metoda este din ce în ce mai rar practicată având în vedere riscul de incontinenţă observat la 12–30 % din pacienţi, datorat lipsei de control al ruperii fibrelor sfincteriene interne şi posibilitatea lezării concomitente a sfincterului extern [105, 106].

Sfincterotomia internă

Este procedeul unanim acceptat în prezent. Operaţia poate fi practicată fie sub anestezie generală fie sub rahianestezie.

Scopul intervenţiei este secţionarea muşchiului sfincter intern hipertrofiat, ceea ce va conduce la scăderea tensiunii acestuia şi implicit la vindecarea fisurii.

Iniţial sfincterotomia a fost practicată la nivelul *comisurii posterioare*, pe locul fisurii, cu sau fără fisurectomie dar, constatându-se că această incizie nu se vindeca din aceleaşi raţiuni pentru care fisura însăşi nu se închidea, iar cicatrizarea dacă totuşi se producea lăsa o diformitate („în gaură de cheie") care determina o serie de imperfecţiuni în ceea ce priveşte continenţa, s-a renunţat la acest amplasament.

Astăzi, sfincterotomia se practică în mod obişnuit *lateral*. Alegerea părţii (dreapta sau stânga) ţine mai mult de confortul şi abilitatea mâinii drepte sau stângi a chirurgului.

Oricare ar fi amplasamentul, sfincterotomia va interesa întotdeauna numai muşchiul sfincter intern [107–109].

Sfincterotomia poate fi practicată fie în maniera „*închisă*" (subcutanat), fie „*deschisă*" [108, 110–113]. În procedeul închis, se introduce bisturiul în spaţiul intersfincterian, se roteşte lama medial şi se secţionează sfincterul intern cu grijă ca mucoasa să nu fie lezată şi să se dezvolte ulterior o fistulă. După retragerea bisturiului, mucoasa va acoperi sfincterotomia şi se va palpa un spaţiu între capetele secţionate ale muşchiului. Sfincterotomia se practică pe o lungime aproximativ egală cu aceea a fisurii anale.

În sfincterotomia deschisă, se practică o incizie de 0,5–1 cm în planul intersfincterian. Sfincterul intern este reperat şi încărcat pe o pensă sub directa vizualizare, ridicat şi secţionat. Se va palpa un spaţiu între capetele secţionate musculare. Mucoasa secţionată poate fi suturată sau lăsată să se vindece secundar.

Concomitent cu sfincterotomia laterală, fisurile cronice pot fi *excizate*, cu grija de a nu leza sfincterul intern subiacent, de asemenea pot fi extirpate granulomul sentinelă şi papila hipertrofică, plaga rezultată fiind lăsată să se vindece „*per secundam"* [114].

Uneori, mai ales în fisurile vechi, această plagă de excizie nu are tendinţa de vindecare spontană, în ciuda sfincterotomiei, ceea ce poate conduce la o reintervenţie de anoplastie, un lambou de mucoasă fiind mobilizat pentru a acoperi defectul (procedeu ce poate fi aplicat şi cu ocazia intervenţiei iniţiale) [115].

Operaţia poate fi efectuată şi în condiţiile „*chirurgiei de o zi*", pacientul putând fi externat în aceeaşi zi [116].

Durerile postoperatorii sunt discrete şi în general, nu mai mari decât cele provocate de fisura însăşi, oricare ar fi procedeul (deschis sau închis), şi dispar în scurtă vreme, ceea ce poate permite reintegrarea profesională precoce.

În postoperatorul imediat se vor administra laxative uşoare şi suplimente nutritive bogate în fibre vegetale şi permanent se va avea în vedere evitarea constipaţiei. Pacientul va fi revăzut pentru a se urmări vindecarea plăgii şi a fisurii.

Rata de succes depăşeşte 90% din cazuri, iar rata de recurenţe este de 4–10%, comparativ cu dilataţia anală după care recidivele se întâlnesc la 10–30% din cazuri [117].

Complicaţiile consecutive intervenţiei pot fi [6, 118]:

– **Complicaţiile** inerente actului anestezic.

– **Sângerarea** – rar importantă şi rar necesitând reintervenţia, mai frecvent sunt posibile doar hematoame de mici dimensiuni.

– **Infecţia** – rar (1–2 % din pacienţi) apar mici abcese inerente regiunii septice pe care s-a executat intervenţia, care vor fi drenate.

– **Fistula postoperatorie** – poate apare la nivelul sfincterotomiei ca o consecinţă a lezării mucoasei, necesitând o fistulectomie ulterioară (1–2 % din cazuri).

– **Incontinenţa anală**. Reprezintă principala problemă a sfincterotomiei, de o gravitate pe care nu e nevoie să o mai amintim, afectând în egală măsură pacientul şi medicul său.

Deşi în diverse statistici este apreciată în procente relativ largi (între 8 şi 30 % din cazuri) [117, 119–124], posibilitatea apariţiei acestei infirmităţi este unanim [55, 125] acceptată.

Incontinenţa apare din cauza imposibilităţii de a controla gradul de relaxare postoperatorie şi în cazul în care şi sfincterul extern este secţionat, parţial sau total.

Imediat postoperator apare frecvent o incontinenţă pentru gaze şi uneori pentru fecale lichide care de regulă se remite ulterior.

Incontinenţa sechelară survine de obicei tardiv, mai târziu de 1 an postoperator, dar când apare invalidează pacientul şi necesită reintervenţii corectoare, extrem de dificile dat fiind fragmentarea postoperatorie a sfincterului (sfincteroanoplastie, reconstrucţii, sfincter artificial etc.) [126].

– **Recidiva** sau **lipsa vindecării** – pot apare până la 10 % din pacienţi fie din cauză că sfincterotomia a fost practicată incomplet (de teama incontinenţei), fie din pricina persistenţei constipaţiei, fie din pricină că fisura se datora de fapt unei afecţiuni nedescoperite iniţial (de exemplu, boala Crohn) [127].

În aceste cazuri se vor relua măsurile conservatorii. Eşecul acestora impune verificarea palpatorie sau eco-endoscopică (sub anestezie) a acurateţei intervenţiei iniţiale.

În cazul în care sfincterotomia este incompletă se va reinterveni completându-se sau se va proceda la o nouă sfincterotomie controlaterală.

Dacă sfincterotomia a fost completă, o nouă sfincterotomie va fi executată pe partea controlaterală.

Rata importantă a incontinenţei postoperatorii, cazurile de recăderi sau lipsa de răspuns au schimbat strategia terapeutică în fisura anală în favoarea tratamentelor medicale şi îndeosebi a terapiei botulinice.

Laserchirurgia

Chirurgia cu laser carbon-dioxid implică vaporizarea locală a patului fisurar şi incizia muşchiului sfincter intern.

În cazul fisurilor vechi, stenoza anală fiind de regulă prezentă, se vor practica şi incizii în trei cadrane, în alte localizări decât fisura pentru a combate stenoza.

Crio-analgezia cu nitrogen lichid se poate aplica, de asemenea, pe toate leziunile distal de linia pectinată [128].

BOALA HEMOROIDALĂ

Termenul de „*hemoroizi*” provine din greaca veche (*haima* = sânge şi *thoos* = scurgere) şi se traduce prin „pierdere de sânge, hemoragie ”, fiind legat de simptomul cel mai pregnant al acestei afecţiuni.

Deşi afecţiunea este cunoscută din timpuri străvechi (Hipocrate, Celse, Äeticus practicau cura hemoroizilor prin cauterizare sau ligaturi), există încă multe controverse în ceea ce priveşte această boală [129, 130].

Clasic, hemoroizii au fost definiţi ca dilataţii varicoase ale venelor anorectale; astăzi se consideră că boala hemoroidală este o suferinţă panangeitică şi pantisulară a canalului anal, suferinţă secundară a unor tulburări morfologice, funcţionale, inflamatorii, trofice şi endocrine, sau acţiunii unor factori exogeni asupra canalului anal, zonă cu particularităţi vasculare deosebite de orice alt segment al tubului digestiv.

Dilataţiile venoase anale (îndeosebi ale plexului plexului submucos sau hemoroidal intern) există, în grade diferite, în mod constant, fiind o

realitate anatomică normală, proprie omului. Aceste ectazii venoase, denumite ampulele Duret constituie „hemoroizii fiziologici" şi au un rol important în etanşeizarea închiderii orificiului şi canalului anal, asigurând astfel continența de fineţe a gazelor (continența grosieră, pentru fecale, fiind asigurată de cei doi sfincteri, muşchiul puborectal şi fesieri) [131].

Aceste dilatații venoase fiziologice, denumite sugestiv de către Stelzner [132] „*corpus cavernosum recti*" pot deveni uneori voluminoase, dar, descoperite numai cu ocazia unei anorectoscopii ocazionale şi în absența oricăror fenomene clinice nu pot ajuta la diferențierea dintre un canal anal normal şi unul patologic.

Deci, se admite că există NORMAL dilatații hemoroidale anatomice; acestea devin entități nosologice numai atunci când se *manifestă clinic* prin semne, simptome sau complicații, fenomene care apar ca o consecință a acțiunii unor factori patogeni funcționali, infecțioşi, dismetabolici sau disendocrini.

În mod curent, termenul de „*hemoroizi*" se referă la două structuri vasculare distincte. Boala hemoroidală se identifică, ca entitate nosologică, cu plexul intern, afectarea plexului extern fiind considerată un epifenomen al acesteia. În această concepție proctologică modernă, toate referirile la boala hemoroidală se fac în relație strictă cu hemoroizii interni [3].

FIZIOPATOLOGIE

Cercetările clinice şi anatomopatologice au demonstrat că hemoroizii nu trebuie considerați numai ca răsunetul unei suferințe exclusiv venoase, ci ca o panageită anală, interesând deopotrivă cu venele, arteriolele, capilarele şi limfaticele locale, precum şi țesuturile şi structurile înconjurătoare, în acest sens boala hemoroidală constituindu-se ca un capitol de patologie larg, în care sunt implicate toate elementele anatomice ale canalului anal [133].

1. Componenta venoasă

Clasic, hemoroizii au fost definiți ca dilatații varicoase ale venelor anorectale [6]. În această accepțiune, componenta venoasă reprezintă sediul exclusiv al bolii hemoroidale, cu rol principal în determinismul acesteia, în care, sub influența diverşilor factori patogeni, se produce o alterare a structurii şi troficității peretelui venos al plexurilor hemoroidale, ceea ce are ca şi consecință transformarea dilatațiilor venoase fiziologice în dilatații patologice, ca număr, calibru, confluențe.

Ca urmare, apar perturbări în circulația locală, în principal *staza venoasă*, care pe de o parte agravează secundar leziunile peretelui venos, accentuând dilatațiile, iar pe de altă parte favorizează, prin alterările structurale parietale consecutive, sângerările şi trombozele, ceea ce determină apariția semnelor şi complicațiilor bolii hemoroidale.

Au fost descrişi o serie de *factori determinanți* responsabili de alterarea troficității peretelui venelor plexurilor hemoroidale şi o serie de *factori favorizanți* responsabili de transformarea dilatațiilor venoase fiziologice, dar cu alterări structurale, în dilatații patologice. Ca *factori determinanți* au fost propuşi:

- **Factorul genetic** – Aglomerarea bolii hemoroidale în unele familii şi asocierea frecventă a hemoroizilor cu varicele membrelor inferioare, varicocelul, piciorul plat, herniile, a condus la ipoteza că boala hemoroidală poate fi considerată a fi determinată genetic, constituțional, familial şi chiar rasial, printr-o displazie venoasă, consecință a unei alterări variabile ale țesutului conjunctiv din peretele venos [134];
- **Inflamația locală** – Procesele inflamatorii locale (criptite, papilite etc.) ar favoriza un proces cronic de flebită care alterează fibrele colagene şi elastice, slăbind astfel peretele şi tonusul venos şi determinând apariția flebectazei care va conduce la stază circulatorie [135];
- **Factorul endocrin** – Prin inhibiția temporară a funcției retrohipofizei al cărui hormon are rol în menținerea tonusului venos, peretele şi tonusul venos slăbeşte, determinând apariția flebectazei care va conduce la stază circulatorie; Astfel, se poate explica incidența mare a bolii hemoroidale în sarcină unde, după Sicard [136], inhibiția fiziologică a retrohipofizei determină alterarea troficității venelor hemoroidale şi apariția flebectaziilor, alături de acțiunea de „slăbire" a

țesuturilor conjunctive pelvine indusă de acțiunea *elastinei* (hormon produs de placentă) în scopul obținerii laxității tisulare pelvine în ultimul trimestru care pregătește nașterea, rolul compresiunii mecanice, directe, a uterului gravid fiind astăzi pus sub semnul întrebării (Soulard) [136].

În toate aceste situații, alterarea peretelui venos hemoroidal conduce la transformarea dilatațiilor fiziologice în **dilatații patologice**, cu formarea de confluențe venoase şi lacuri sanguine, perturbarea circulației venoase la acest nivel având ca şi consecință apariția **stazei locale**, la rândul ei, aceasta putând fi întreținută şi agravată de o serie de *factori favorizanți* care îngreunează circulația de întoarcere:

- **factori fiziologici**:
- ortostatismul prelungit;
- sedentarismul (poziție şezândă îndelungată);
- efortul fizic (creşterea presiunii abdominale);
- absența valvulelor venoase la acest nivel;
- defecațiile dificile;
- sarcina în ultimul trimestru.
- **factori patologici:**
- compresiune directă/indirectă asupra circulației de întoarcere – tumori rectale, tumori pelvine, prostatice, hipertensiunea portală, insuficiența cardiacă decompensată, hipertensiunea arterială, constipația prelungită, pneumopatii cronice prin efort îndelungat de tuse etc.

În toate aceste situații, semnificația factorilor menționați trebuie privită ca având doar rol favorizant şi nu determinant, aşa cum se considera în accepțiunea clasică.

- agravarea stazei prin elementul inflamator din colopatiile microbiene sau parazitare, ano-rectite de diverse cauze, inflamații acute genitale sau perineale etc.

2. Componenta arteriolară şi capilară

Hemoragia din boala hemoroidală, deşi sursa ei se presupune a fi venoasă, se produce, de regulă, cu sânge cu caracter de sânge arterial, roşu-deschis, bine oxigenat, ceea ce implică mai ales o componentă arteriolo-capilară şi mai puțin una venoasă. Circulația submucoasă anală (descrisă de Soullard şi Richir) [136] este structurată într-o bogată rețea alcătuită din arteriole, precapilare cu perete muscular (sfincter precapilare), capilare, venule de drenaj postcapilar şi şunturi directe arterio-venoase.

Această rețea funcționează ca o structură unitară, care îşi poate modifica debitul său sanguin, grație sfincterelor precapilare şi ale şunturilor arterio-venoase. Astfel, diverse fenomene inflamatorii locale şi de vecinătate, staza venoasă, stimulii hormonali sau neurofiziologici ca şi toți factorii enumerați mai sus pot determina, prin intermediul iritării filetelor nervoase vasomotorii din mucoasa anală, perturbări funcționale în rețeaua vasculară arteriolo-capilară exprimate prin dilatarea vaselor, şuntaje capilare, stopaj circulator etc. [3].

Dilatarea rețelei subepiteliale determină în consecință *staza capilară*, *hipoxie*, *creşterea permeabilității capilare*, *eritrodiapedeză* şi *sângerări* cu sânge roşu-oxigenat, chiar în afara unor soluții aparente de continuitate vasculare sau mucoase.

De asemenea, microtraumatismele locale (supozitoare, clisme, boluri fecale dure etc.) sau iritațiile chimice prin ingestie excesivă de alcool şi mai ales condimente, capătă un rol semnificativ ca şi însăşi actul defecației cu eforturile şi hipertensiunea locală prelungită pe care le presupune [3].

3. Componenta limfatică

Staza venoasă şi hipoxia consecutivă vor antrena în consecință modificări locale inflamatorii ceea ce determină tulburări în drenajul limfatic, cu staza şi extravazarea limfei şi deci edemul local însoțitor, manifestat mai ales în complicațiile hemoroidale acute cum ar fi tromboza şi prolapsul ireductibil [5].

4. Componenta tisulară

Modificările locale inflamatorii produse prin metabolismul anaerob consecutiv hipoxiei determinate de staza circulatorie vor antrena participarea şi răsunetul celorlaltor țesuturi ale canalului anal la perturbările vasculare descrise mai sus:

- tegumentele pot fi sediul unor complicații infecțioase, alergice, trofice, sechelare (exemplu, marişte);
- țesutul adipos perianal poate fi implicat prin inflamații şi supurații;

- aparatul sfincterian participă fie prin atonie (ceea ce favorizează prolapsul), fie prin spasm şi hipertonie (ceea ce favorizează apariţia fisurii anale) [135].

ETIOPATOGENIE

În ultimul timp au câştigat importanţă o serie de teorii etiopatogenetice care au condus la o schimbare majoră a principiilor de tratament în boala hemoroidală.

1. Teoria mecanică

Pleacă de la premisa că, anatomic, dilataţiile fiziologice hemoroidale interne sunt fixate şi menţinute în poziţia lor suprapectenală printr-un *ţesut musculo-fibro-elastic (ligamentul Treitz)* şi susţinute în aceeaşi poziţie prin *ligamentul Parks* pe care repauzează [3, 12, 135, 137–142].

Ţesutul musculo-fibro-elastic are tendinţa să degenereze cu vârsta, fapt constatat chiar începând cu a treia decadă de vârstă. Această degenerare a sa conduce în consecinţă la o *laxitate anormală* a mijloacelor principale de fixare a hemoroizilor, care nu vor mai fi astfel ataşaţi straturilor profunde şi în particular păturii sfincteriene, aceştia putându-se mişca în consecinţă atunci când presiunea intrarectală tinde să crească (constipaţie, defecaţie dificilă), ceea ce determină apariţia **prolapsului**, în fapt, unul dintre simptomele caracteristice afecţiunii [3, 143–145].

În punctul maxim ligamentul suspensor Treitz şi ligamentul Parks se rup, astfel încât hemoroizii interni vor fi permanent prolabaţi la nivelul canalului anal, mobilizarea plexului hemoroidal intern putând fi acompaniată de keratinizarea mucoasei anale suprapectinale (fig. 49.19).

Laxitatea ţesuturilor de suport antrenează secundar şi distensia componentei vasculare şi contribuie la creşterea în dimensiuni a hemoroizilor şi la apariţia **stazei**, care va antrena secundar **hipoxia** cu consecinţele sale.

Mobilizarea şi distensia maselor hemoroidale vor determina în final *fragilizarea mucoasei* care acoperă plexul hemoroidal intern, ceea ce va da posibilitatea producerii **hemoragiilor**, un alt simptom caracteristic bolii hemoroidale. Sângerarea nu provine de la nivelul polului vascular al ţesutului hemoroidal ci, de regulă, de la nivelul vaselor mucoasei [3, 5, 135, 146–149].

Determinarea genetică a deteriorării ţesuturilor de suport ale hemoroizilor interni constituie o explicaţie plauzibilă a incidenţei crescute a hemoroizilor în unele familii.

2. Teoria hemodinamică

Circulaţia submucoasă este structurată într-o bogată reţea alcătuită din arteriole, precapilare cu perete muscular (sfincter precapilare), capilare, venule de drenaj postcapilar şi şunturi directe arterio-venoase [150–156]. Existenţa sfincterelor precapilare şi a şunturilor arteriolo-venoase implică posibilitatea modificărilor dinamice locale circulatorii prin interacţiunea vasomotorilor cu modificările de tonus sfincterian din cursul şi după actul defecaţiei. Această interacţiune explică oprirea, de regulă spontan, după scaun, a sângerării în boala hemoroidală.

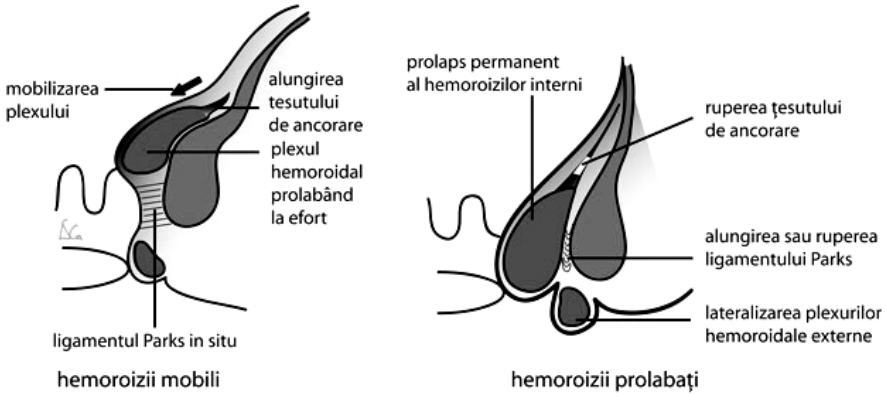
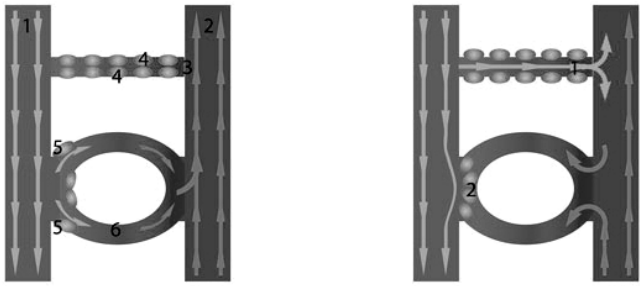


Figura 49.19. Teoria mecanică.



Teoria hemodinamică

Şunturi arteriovenoase normale

1. Arteriole
2. Venule
3. Şunturi arteriovenoase
4. Sfincterele şunturilor arteriovenoase
5. Sfincterele precapilare
6. Capilare

Disfuncţia şunturilor arteriovenoase

1. Deschiderea şunturilor arteriovenoase
2. Contracţia sfincterelor precapilare

Figura 49.20. Teoria hemodinamică.

Situaţiei normale, cu şunturi arterio-venoase închise şi cu sfincterul precapilar deschis i se opune, în situaţia anormală, contracţia sfincterului precapilar şi deschiderea canalelor arterio-venoase, ceea ce va determina oxigenarea parţială directă a sângelui venos (fig. 49.20).

Schimbarea de sens circulator poate fi determinată de diverşi stimuli patologici inflamatori, trofici, endocrini, factori exogeni asupra canalului anal. Invadarea reţelei venoase de sângele arterial va conduce la apariţia şi dezvoltarea ectaziilor venoase, a stazei la acest nivel cu consecinţele sale hipoxice tisulare respective, a sângerărilor şi a prolapsului datorat creşterii în volum a varicozităţilor care rupe ţesutul de susţinere etc., deci la constituirea cortegiului simptomatic cunoscut [3, 135, 152, 157–163].

Conform acestei teorii, se pare că boala hemoroidală este deci, cu mult mai arterială decât se admite în mod curent (Parnaud) [164].

3. Teoria inflamatorie

Evoluţia naturală a bolii hemoroidale nu este lineară ci cuprinde perioade intermitente de „*linişte*”, perioade în care simptomatologia caracteristică este prezentă şi perioade în care această simptomatologie este paroxistică („criza hemoroidală”).

Nu există, de asemenea, o corelaţie anatomo-clinică exactă, mase hemoroidale largi putând evolua asimptomatic, iar mici hemoroizi pot fi responsabili de sângerări importante şi disconfort.

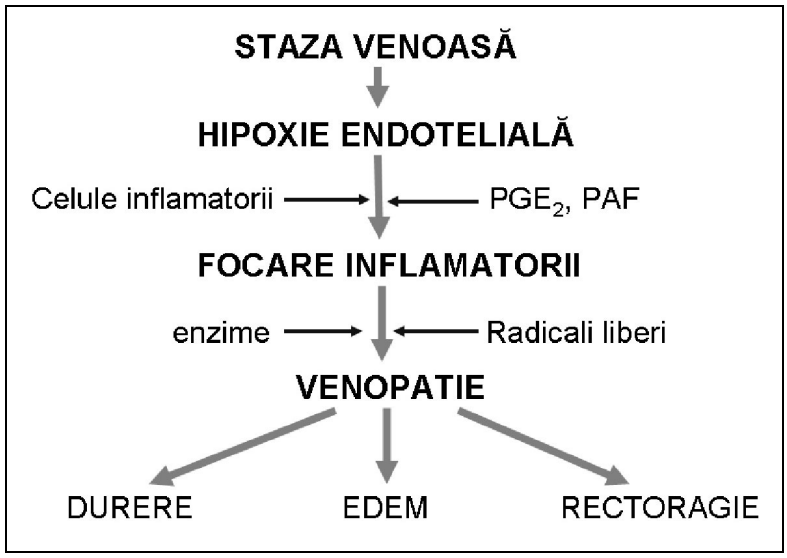
Exacerbarea ocazională a mecanismelor fizio-patologice (constipaţia etc.) şi modificările consecutive vasculare care determină intermitenţa manifestărilor din boala hemoroidală pot fi explicate prin supraadăugarea fenomenelor inflamatorii, asociate de obicei cu manifestările acute ale bolii [136, 165, 166].

Examinarea specimenelor obţinute prin hemoroidectomie relevă edem, tromboză şi fibroză.

Atât teoria mecanică, cât şi cea hemodinamică au ca numitor comun **staza venoasă**. Staza venoasă antrenează **hipoxia endotelială**, care va declanşa apariţia unui **sindrom inflamator** (schema 49.2).

Primul stadiu al inflamaţiei implică activitatea unor numeroase celule specializate macrofage, polinucleare, fibroblaşti care sunt atrase în focarul lezional prin chemotactism (mesaje chimice), în scopul curăţării ţesutului degradat.

Aceste celule vor elibera enzime care vor distruge macromoleculele ţesuturilor degradate cum sunt endopeptidaze, elastaze, colagenaze, glucidaze, lipaze. Totodată se eliberează prin sistemul xantin-oxidază radicali liberi de oxigen, molecule care, după cum sunt şi denumite, sunt molecule instabile posedând prea mulţi sau prea puţini electroni (schema 49.3).



Schema 49.2. Rolul fenomenelor inflamatorii în etiopatogenia bolii hemoroidale.

$$\text{HIPOXANTINA} \xrightarrow[+OH]{\text{X-OXIDAZĂ}} \text{XANTINĂ} + O_2^{\bullet} \xrightarrow{\text{X-OXIDAZĂ}} \text{Acid URIC} + O_2^{\bullet}$$

Schema 49.3. Formarea radicalilor liberi de oxigen.

$O_2^{\bullet}$ (*superoxid*) reacționează cu moleculele învecinate ca acidul hialuronic, colagen, lipide, ADR şi le distruge. $O_2^{\bullet}$ produs de polimorfonucleare reacționează şi cu el însuşi, generând *hidrogen peroxid* sau cu NaCl, generând *acid hipocloros*.

Superoxidul, peroxidul de hidrogen şi acidul hipocloros contribuie prin acțiunea detergentă şi antiseptică la distrugerea bacteriilor şi a celulelor străine şi la eliminarea moleculelor aflate în suferință ca rezultat al necrozei.

În unele circumstanțe, reacția inflamatorie execedentară îşi depăşeşte scopul şi devine ea însăşi patologică.

Implicația sindromului inflamator generat de hipoxia tisulară este o considerație recentă. În staza venoasă, se produce o formare anormală de radicali liberi şi fără ca polimorfonucleatele sau macrofagele (sursa lor uzuală) să fie implicate.

Venopatia determină clinic cortegiul simptomatic cunoscut (durere, edem, sângerare). Acesta este şi momentul în care pacientul se prezintă la medic.

Diverşii factori favorizanți care acționează întâmplător şi în cantități variabile determină prin apariția şi dezvoltarea mai mult sau mai puțin exprimată a simptomatologiei obişnuite, intermitente, sau exacerbărilor acute de tipul crizelor hemoroidale [3, 5, 135, 165, 167].

Considerații finale

Nu există o teorie unică ce ar putea explica esența transformării hemoroizilor fiziologici în patologici. Aceste variate teorii nu sunt exclusive şi pare rezonabil de apreciat că fiziopatologia hemoroizilor interni nu interesează numai un factor singular.

Totuşi, procesul de degenerare a ligamentului suspensor este considerat actualmente de majoritatea autorilor ca fiind premisa esențială a apariției şi dezvoltării bolii hemoroidale, ceilalți factori contribuind la agravarea continuă sau intermitentă a leziunilor degenerative şi deci la apariția simptomelor [3, 5, 12, 135, 168–173].

Pe aceste considerente se bazează tratamentele instrumentale, nechirurgicale, al căror scop nu este îndepărtarea obligatorie a maselor hemoroidale ci o refixare a lor în poziția fiziologică.

Evenimentele acute sunt apanajul venotroficelor orale, tratamentele „locale" de tipul cremelor şi supozitoarelor, fiind deci ilogice, în contextul acestor date.

CLASIFICAREA HEMOROIZILOR

Etiologic, hemoroizii pot fi împărţiţi în:

- *Simptomatici sau hidrodinamici* – expresia unor hiperpresiuni în sistemul port sau în micul bazin, al căror tratament se suprapune cu tratamentul obstacolului venos;
- *Idiopatici* – noţiune ce defineşte terenul hemoroidal, cu multitudinea de factori descrişi anterior.

Deşi în ambele situaţii se întâlneşte dificultatea reîntoarcerii venoase cu stază consecutivă, Soullard, Jacobs ş.a. consideră totuşi că grupul hemoroizilor simptomatici este contestabil [136, 174–177].

Se pare că hipertensiunea portală nu ar favoriza apariţia hemoroizilor, care sunt rari la cirotici şi în orice caz nu mai frecvenţi decât la populaţia generală, neexistând până în prezent nici un studiu serios care să contrazică această afirmaţie [176, 178–184].

Compresiunile pelvine au de asemenea un rol nedovedit, sarcina induce apariţia hemoroizilor mai ales prin mecanism endocrin, iar între hemoroizi şi cancerul rectal, rectocolita sau afecţiuni ale prostatei nu s-a putut preciza vreo legătură de cauzabilitate [176, 185, 186].

Mult mai important este însă să nu se uite nici un moment că simptomatologia bolii hemoroidale este similară cu a multor altor afecţiuni locoregionale, unele dintre acestea de o gravitate certă, a căror pierdere din vedere ar putea, prin temporizare, conduce uneori la consecinţe dezastruoase.

Clinic, hemoroizii se clasifică în funcţie de simptomul determinant pe care-l prezintă:

- *sângerânzi*;
- *procidenţi* (prolabaţi);
- *dureroşi*;
- *cu scurgeri transanale* (seroase sau purulente).

Aceste simptome, singure sau în asociere, semnifică virarea dilataţiilor fiziologice în dilataţii patologice şi implică necesitatea aplicării metodelor terapeutice.

Anatomotopografic, hemoroizii se împart în:

- *hemoroizi interni*, submucoşi sau supra-sfincterieni, dezvoltaţi pe seama plexului hemoroidal superior şi care constituie sediul principal al bolii şi care, în funcţie de importanţa dezvoltării lor şi a prolabării transanale, pot fi de grade diferite, de la I la IV;
- *hemoroizii externi*, subcutanaţi sau subsfincterieni, dezvoltaţi din plexul hemoroidal inferior, mult mai rari şi contestaţi astăzi de majoritatea autorilor [3, 187–189].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Modificările patologice apar iniţial la nivelul ampulelor Duret, localizate la nivelul coloanelor Morgani, prin accentuarea dilataţiilor venoase, multiplicarea şi aglomerarea lor, formându-se astfel pachete venoase, confluente în lacuri şi formând bureleţii hemoroidali. Secundar, prin extinderea stazei la plexul hemoroidal inferior, aceasta induce modificări şi la acest nivel.

Masele varicoase decolează mucoasa de submucoasă, datorită laxităţii submucoasei şi a ruperii ligamentului suspensor, ceea ce permite alunecarea mucoasei spre anus şi spre exterior.

În hemoroizii astfel prolabaţi alunecă deci ţesutul conjunctiv lax al submucoasei şi vasele sanguine de la nivelul columnelor Morgani ce includ venele dilatate şi transformate patologic, arteriole şi capilare [3, 190].

Ulterior, staza venoasă determină tromboza şi obstrucţia parţială sau totală a venelor incluse, ceea ce face ca singurele elemente vasculare permeabile să rămână arteriolele, fenomen denumit de Prişcu „*arterializarea hemoroizilor*" [131].

Ţesutul elastic alterat al peretelui venos este substituit printr-un ţesut fibro-conjunctiv care creează substratul ectaziilor venoase şi a distrucţiilor parietale [136].

Supraadăugarea fenomenelor inflamatorii locale secundare stazei determină tromboze hemoroidale care conduc ulterior la obstrucţii prin organizare conjunctivă.

Consecutiv, capilarele reţelei intramucoase, subepiteliale se dezvoltă excesiv şi se aglutinează în ghemuri pe alocuri confluente, formând adevărate lacuri capilare; comunicarea directă, fără participarea reţelei venoase a arteriolelor, prin intermediul reţelei capilare submucoase dezvoltată aberant face posibilă sângerarea direct de la nivelul mucoasei prin intermediul unor microleziuni

epiteliale chiar în absenţa leziunilor evidente ale peretelui venos, sângerare care va avea acelaşi caracter de sânge arterial.

Această „*capilarizare a hemoroizilor*" face ca simplele ligaturi – rezecţii ale bureleţilor hemoroidali să nu poată da rezultate, fiind urmate de false recidive (în fapt rezolvări incomplete), ceea ce măreşte importanţa metodelor instrumentale în tratamentul acestei afecţiuni.

Răsunetul modificărilor descrise împreună cu hipoxia consecutivă stazei este apoi inflamarea mucoasei canalului anal, definită cu termenul de *anită hemoroidală*, cu diferite forme şi stadii evolutive: *acută congestivă* (anită roşie), *ulcerată*, *supurată* [136].

Cronicizarea acestor forme conduce la îngroşări şi keratinizări ale mucoasei ce capătă un aspect caracteristic.

CLINICA

Manifestările clinice ale bolii hemoroidale diferă considerabil de la un pacient la altul şi nu poate fi identificată o evoluţie singulară a acestei afecţiuni.

Debutul bolii este inaparent în mod obişnuit. Afecţiunea evoluează cu perioade succesive asimptomatice sau relativ asimptomatice, perioade aparente ale bolii cu cortegiul simptomatic caracteristic şi perioade de acutizări pe care înşişi pacienţii le definesc ca şi „atacuri" sau „crize".

Crizele hemoroidale pot surveni fără nici o cauză aparentă, deşi de cele mai multe ori pot fi identificate evenimente de tipul exacerbării constipaţiei, a unui episod enterocolitic, consumului de condimente sau alcool, sarcinei sau efortului fizic intens. Majoritatea pacienţilor şi chiar şi unii medici atribuie orice simptom al regiunii perianale hemoroizilor, înainte de a avea confirmarea examenului proctologic.

Variate afecţiuni anale non-hemoroidale pot avea o simptomatologie similară (fisura anală, abcesele, fistulele, condiloamele, tumorile anale şi rectale, colopatiile, infecţiile bacteriene cutanate etc.), acestea trebuind să fie excluse.

Simptomele hemoroizilor au o sursă internă (afecţiunea propriu-zisă) şi una externă, dată de plexul extern.

Hemoroizii interni

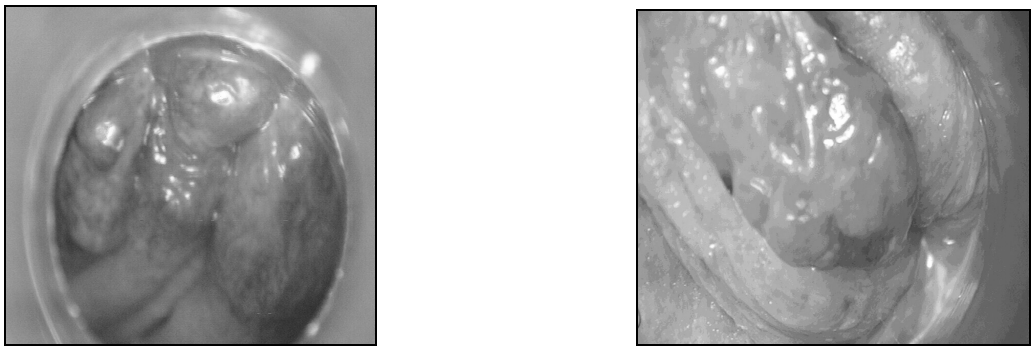
Boala hemoroidală (întotdeauna *internă!)* se manifestă în general prin cinci simptome: *sângerare*, *durere*, *prolaps*, *scurgeri*, *prurit*, analizate detaliat în capitolul consacrat, la care se adaugă *tulburări ale tranzitului intestinal* (fig. 49.21).

10% din pacienţii cu hemoroizi nu prezintă nici un simptom [3].

Hemoragia

Hemoroizii nu sunt, în general, atât de periculoşi încât, prin sângerare, să ameninţe viaţa. Extrem de rar pierderea sângelui poate fi atât de severă încât anemia sau chiar moartea să survină.

Deşi peste 90 % din pacienţii cu această afecţiune sângeră, în mod obişnuit acest simptom se remite spontan după câteva zile pentru a reveni, ulterior, la intervale oarecare, adesea cu o intensitate mai mare decât înainte.



a b

Figura 49.21 a, b. Hemoroizi interni.

Sângerarea este tipic provocată de defecație, urmând acesteia sub forma unei cantități variabile de sânge care învelește dar nu se amestecă cu scaunul (îl „coafează").

Sângele este roşu-aprins, oxigenat, proaspăt şi necoagulat şi doar rar, în condițiile stagnării retrograde în rect poate fi şi sub formă de cheaguri sau mai închis la culoare. În stadiile avansate, cu prolaps permanent sângele se poate exterioriza şi în afara defecației.

Durerea

În general, exceptând crizele, hemoroizii interni nu sunt dureroşi, astfel încât apariția durerii în boala hemoroidală trebuie, cel mai adesea, să evoce o asociere nosologică (fisură anală, abces etc.) [5].

Cel mult prolapsul hemoroidal intern poate genera o oarecare durere perianală (mai mult senzație de presiune sau disconfort) prin determinarea pe parcursul procidenței a spasmului sfincterian, mai ales în cazul hemoroizilor voluminoşi [33, 191]. Spasmul generează disconfort atâta timp cât hemoroizii sunt prolabați. Reducerea prolapsului anulează caracteristic disconfortul.

Prolapsul

Întâlnit la peste 50 % din pacienți (Duhamel) [44], este consecința cedării țesutului de susținere şi a alunecării consecutive a masei hemoroidale voluminoase spre orificiul anal şi spre exteriorul acestuia, prin submucoasa laxă şi decolată de mucoasă.

Prolapsul poate fi *reductibil* sau *ireductibil* şi *complicat*. În stadiul de reductibilitate el poate fi *reductibil intermitent* (se produce inițial la eforturile de defecație şi se reduce spontan dar poate apărea şi la eforturi de tuse, mers, ridicat), sau poate fi *reductibil permanent* (persistă după orice defecație şi impune reducerea sa manuală); prolapsul reductibil poate fi la rândul său *coercibil* (odată redus nu se mai produce decât cu ocazia emisiei unui nou scaun) sau incoercibil (deşi se poate reduce prolapsul se reface în scurt timp chiar şi în afara defecației).

Cu timpul, prolapsul recidivează tot mai des, necesitând reduceri repetate care se constituie în traumatisme generatoare de inflamații ale mucoasei, cu scurgeri mici seroase sau sanguinolente şi, în sfârşit, în finalul evoluției, prolapsul nu mai poate fi redus (*prolaps ireductibil*).

Deşi, după cum am văzut, nu există o corelație anatomo-clinică între gradul afecțiunii şi severitatea simptomelor, în scop didactic, pentru o mai adecvată opțiune terapeutică, hemoroizii interni au fost clasificați în patru grade de boală [6, 131]:

– **Gradul I** – *hemoroizii neprocidenți;*

– **Gradul II** – *hemoroizii procidenți* după defecație dar *spontan reductibili*; pot fi vizualizați la inspecție solicitând bolnavului să efectueze un efort de defecație;

– **Gradul III** – *hemoroizii procidenți*, exteriorizabili cu ocazia oricărui efort (defecație, tuse etc.) dar *reductibili numai manual*; contactul cu lenjeria poate determina congestii ale mucoasei acoperitoare sau, în formele vechi, exulcerații sângerânde sau secretânde (secreții sero-mucoase sau purulente) alternând cu zone de keratinizare;

– **Gradul IV** – *hemoroizi interni procidenți nereductibili* ce constituie prolapsul anal hemoroidal; în aceste cazuri, reducerea spontană nu se produce, iar cea manuală este urmată de refacerea prolapsului imediat după încetarea presiunii manuale.

Aspectul acestui tip de prolaps este de tumoretă tronconică de culoare roşie, exteriorizată prin anus, având pliurile mucoasei orientate radial, ceea ce o diferențiază de prolapsul mucos anal sau rectal incipient în care pliurile mucoasei prolabate sunt orientate circumferențial.

Scurgerile şi pruritul

Scurgerile sero-mucoase sunt expresia inflamației mucoasei anale şi consecința hipersecreției glandelor mucoase, mai ales în cazul hemoroizilor procidenți.

Pot deveni purulente în cazul supraadăugării unor evenimente supurative ca abcese spontan evacuate, criptite, papilite, fistule.

Prezența acestor secreții întreține o umiditate permanentă a tegumentelor perianale, cu iritația

pielii şi eczematizări. Conținutul microscopic al fecalelor va determina apariția unor dermatite localizate care va genera *pruritul* [13, 192, 193].

Examenul proctologic

A fost descris în capitolul respectiv, reamintim numai că, hemoroizii fiind structuri moi, tuşeul anal nu este suficient pentru a stabili diagnosticul de boală hemoroidală, anuscopia fiind în acest sens obligatorie.

Este necesar totodată de a demitiza descrierea clasică a hemoroizilor principali şi secundari.

Dispoziția topografică făcută de Goligher, semnalată de fapt încă din 1939 de Miles [6] descrie 3 localizări hemoroidale principale explicate prin modul de distribuție terminale a ramurilor dreaptă şi stângă ale arterei hemoroidale superioare; ramura dreaptă s-ar bifurca într-o ramură anterioară şi una posterioară, iar ramura stângă ar rămâne neramificată.

Această ipoteză nu a fost confirmată prin injectări la cadavru (Thompson în 1975) [194] şi nu se regăseşte nici în practică; experiența câtorva mii de pacienți tratați de autor îmi permite să afirm că hemoroizii interni apar întotdeauna circular, aşa cum sunt de fapt dispuse şi crestele Duret de la nivelul ampulelor Morgani din care provin.

Odată cu introducerea ligaturii arteriale hemoroidale cu ajutorul ecografiei Doppler s-a constatat că există, de asemenea, un număr variabil de ramuri arteriale terminale hemoroidale, în medie de 6 [195].

Evoluția şi complicațiile

Boala hemoroidală parcurge în timp, inexorabil, o serie de stadii evolutive, încadrate în cele 4 grade. Această evoluție obligatorie nu are un parcurs tipic, între debutul bolii şi ultimul grad trecând intervale de timp variabile la fiecare pacient, de până la câțiva zeci de ani, afecțiunea prezentând perioade inaparente clinic întrerupte de perioade de boală manifestă şi acutizări sporadice tromboflebitice.

Odată cu apariția prolapsului şi cronicizarea acestuia se dezvoltă o inflamație cronică a mucoasei anale, sângerările fiind mult mai frecvente acum şi acompaniate de scurgeri muco-purulente, acestea din urmă determinând eczematizări ale tegumentelor perianale, cu prurit intens şi rebel şi favorizând apariția unor fisuri sau supurații perianale.

Crizele hemoroidale congestive şi dureroase apar şi se repetă frecvent în această perioadă, evoluția fiind agravată în final fie de fenomene septice, fie de sindromul anemic, fie de fenomene psihice (neurastenie, anxietate etc.).

Complicațiile bolii hemoroidale pot fi sistematizate în complicații hemoragice, dureroase, supurative şi diverse (Babkin) [196].

Complicații hemoragice

Majoritatea pacienților prezintă *anemie feriprivă cronică* cauzată de pierderile mici şi repetate de sânge, de regulă rezistentă la tratamentul curent antianemic, sau, în cazurile cu sângerări rare, nu se constată nici un răsunet sistemic.

Rar, hemoragiile pot fi frecvente şi abundente, determinând anemie severă, excepțional putând amenința chiar viața, în care caz afecțiunea trebuie considerată o adevărată urgență.

Complicațiile dureroase

Modificările reologice în circulația de la nivelul plexului venos submucos pot determina, în cadrul stazei locale, episoade sporadice de tromboză hemoroidală internă, procesului de tromboză adaugându-i-se apoi componenta inflamatorie şi astfel urmând stadiile cunoscute ale oricărei tromboze venoase de *flebotromboză* şi *trombofeblită*.

Cuprind trei entități anatomoclinice:

Tromboza hemoroidală simplă

Se produce intracanalar, pe hemoroizii interni de grad I sau II şi se exprimă clinic prin jenă dureroasă anală, senzație de arsură sau de tensiune cu senzație de corp străin.

Anuscopic se evidențiază una sau mai multe tumefacții rotunjite, albăstrui, indurate, dureroase la tact, acoperite de mucoasă (fig. 49.22 a).

Tromboza hemoroidală simplă evoluează spre resorbție spontană, cu retracție completă sau transformare fibroasă cicatricială a hemoroidului interesat.

a

b

Figura 49.22 a. Tromboză hemoroidală simplă; b. tromboflebită hemoroidală.

Tromboflebita hemoroidală

Denumită şi „*tromboza prolapsului*" sau „*strangularea hemoroidală*", cea mai serioasă complicaţie dureroasă a bolii hemoroidale este reprezentată de tromboza hemoroizilor prolabaţi de gradul III sau IV, care evoluează cu edem inflamator tromboflebitic şi spasm sfincterian.

Debutul este violent şi se caracterizează prin instalarea bruscă, în plină stare de sănătate aparentă a unei dureri foarte vie (forma maximă a durerii în boala hemoroidală), însoţită de creşterea considerabilă în volum a hemoroizilor prolabaţi care devin astfel ireductibili, la care se adaugă fenomene reflexe disurice, până la retenţia de urină.

Pacientul este imobilizat la pat, mersul şi activitatea devenind aproape imposibile.

La inspecţie se pune în evidenţă o zonă inelară centrală periorificială acoperită de o mucoasă violacee, constituită din hemoroizi trombozaţi şi o alta periferică, concentrică, de culoare albă-roz, exprimând edemul de vecinătate. Spasmul sfincterian evident, asociat, împiedică circulaţia sanguină contribuind la augmentarea stazei şi amplificarea fenomenelor tromboflebitice. Uneori, pe mucoasă apar ulceraţii, zone sfacelate necrotice, cheaguri sanguine şi o secreţie fetidă (fig. 49.22 b).

Evolutiv, prolapsul hemoroidal ireductibil se poate resorbi spontan, în câteva săptămâni, dar cel mai adesea, apar în cazurile netratate, complicaţii de tipul necrozei, gangrenei, suprainfectării, cu supuraţie locală şi la distanţă (fosele ischiorectale).

Tromboflebita suprahemoroidală

Reprezintă localizarea fenomenelor tromboflebitice pe ramurile aferente ale plexului venos submucos (hemoroidal intern) sau extensia acestor fenomene de la nivelul unor hemoroizi obişnuiţi. Se caracterizează prin dureri ano-rectale violente, asociate unui cordon dur ce urcă pe peretele rectal de la anus până în ampulă; regiunea anală este indemnă la inspecţie iar contractura sfincteriană absentă.

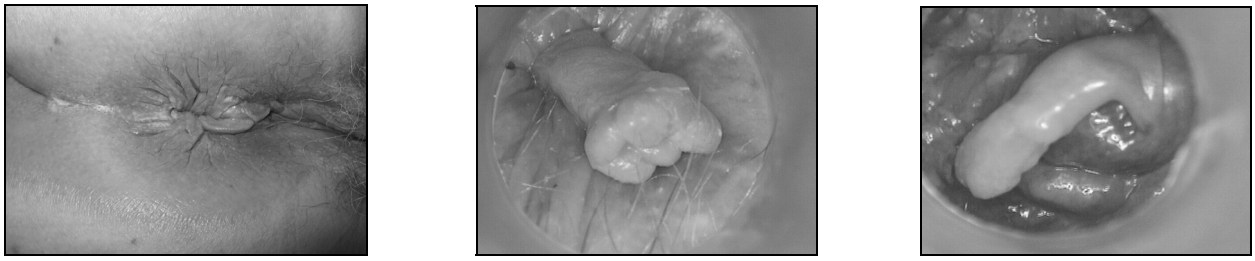
Complicaţii supurative

Sunt de regulă rare, sub forma supuraţiilor anale şi perianale, care apar ca urmare a propagării unei infecţii de la bureleţii hemoroidali parţial necrozaţi sau a unei tromboze suprainfectată. Pe acest fond se pot grafa fistule perianale, fie secundare unui abces sau flegmon oricând posibile în contextul deformării anatomice determinată de prezenţa hemoroizilor, fie secundare ulcerării unor tromboze neglijate, fie ca urmare a unor tratamente incorecte (infiltraţii, sclerozări).

Complicaţii diverse

Dermatita perianală

Dermatita perianală reprezintă eczematizarea tegumentelor din jurul anusului, însoţită sau nu de prurit şi apare fie secundar ca urmare a efectului macerativ direct al hipersecreţiilor mucoase, sau ca urmare a efectului alergizant al diferitelor unguente şi supozitoare utilizate (care conţin anestezice locale, antibiotice etc.) fie de sine stătător la pacienţii cu igienă deficitară, determinând subsecvent pusee inflamatorii hemoroidale (fig. 49.23 a.).



a b c

Figura 49.23 a. Dermatită perianală; b. papilă hipertrofică prolabată; c. pseudopolip hemoroidal.

Polipii sau pseudopolipii hemoroidali

Reprezintă leziuni inflamatorii consecutive fenomenelor de anită, fiind de fapt pseudopolipi. Apar implantați pe hemoroizii interni sau juxtapuşi lor, sub forma unor formațiuni polipoidale mici, sesili sau pediculați, de culoarea mucoasei şi sunt indolori.

În unele cazuri pot căpăta dimensiuni apreciabile şi prolaba transanal (fig. 49.23 b, c).

Fisura anală

Este favorizată de tulburările reologiei sangvine din boala hemoroidală, dar de cele mai multe ori producerea ei are loc de regulă tot în contextul constipației (frecvent întâlnită în ambele afecțiuni), reprezentând o asociere nosologică întâmplătoare, la o persoană purtătoare de hemoroizi, fie mai rar, asocierea hemoroizilor cu o criptită, cu inflamații şi microtraumatisme repetate poate conduce la constituirea fisurii anale pe fondul circulației deficitare. La rândul său, fisura anală poate deveni o poartă de intrare care va favoriza apariția unor pusee inflamatorii la nivelul hemoroizilor.

Tulburări psihice

Bolnavii labili, cu evoluție îndelungată presărată de complicații netratate sau tratate insuficient pot dezvolta fenomene psihice ca agitație, anxietate, irascibilitate şi pot constitui sindroame nevrotice.

Hemoroizii externi

Contestați astăzi de majoritatea autorilor ca entitate de sine stătătoare [3, 135, 197–199], „*hemoroizii externi"* pot cauza simptome în două situații, fie în cazul trombozei hemoroidale externe (situație extrem de frecventă), care constă în apariția unei tumefacții dure, dureroase, nereductibile, de culoare albastră-violacee, de până la 2–3 cm diametru, localizată oriunde pe marginea orificiului anal şi acoperită de tegument, fie în cazul leziunii tegumentare sechelare trombozei, **marisca hemoroidală**.

Tromboza hemoroidală externă poate apare la orice persoană, chiar nepurtătoare de hemoroizi, în urma unui efort fizic intens sau a unui scaun de constipație prin modificări reologice bruşte în circulația locală, staza acută determinând trombozarea unei porțiuni din rețeaua venoasă subcutanată. Formațiunea rezultată este dureroasă, mai ales la palpare, prin distensia bruscă a tegumentelor bogat inervate, de către constituirea cheagului (fig. 49.24 a).

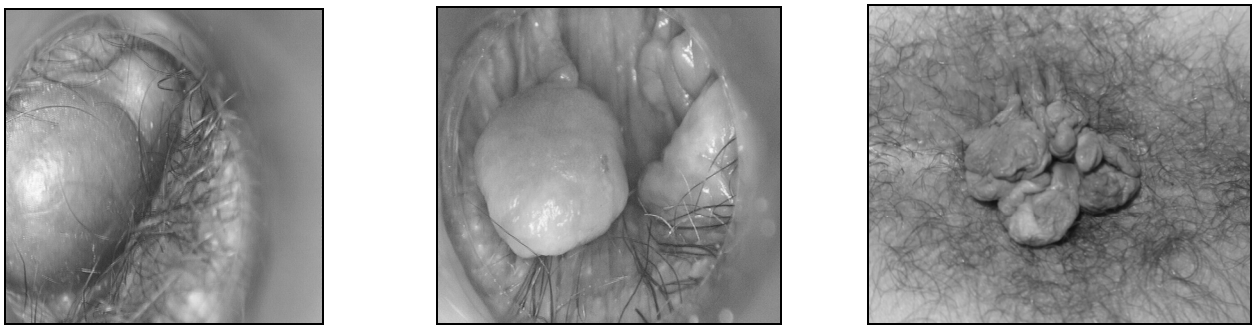
Evoluția spontană a trombozei hemoroidale externe este spre resorbția cheagului după 7–14 zile, dar cu persistența pliului tegumentar acoperitor sub forma unei **marişte hemoroidale** (a doua situație).

Mariştele hemoroidale nu reprezintă o entitate nosologică aparte ci leziuni sechelare secundare unor tromboze externe. Deşi sunt confundate adesea cu hemoroizii, de obicei mariştele nu sunt simptomatice în afara cazurilor când sunt voluminoase, dureroase sau împiedică igiena locală (fig. 49.24 b, c).

Sunt descrise două tipuri de marişte:

- *mariştea izolată*, descrisă mai sus;
- *marişte circulare*, sechele ale unor fibrozări hemoroidale în coroană.

Reamintim că hemoroizii externi sunt în general contestați ca fiind de sine stătători, ei fiind interpretați ca răsunetul la nivelul plexului extern al hemoroizilor interni, exprimând de fapt „decompensarea" acestora din urmă, asemănător cu apariția varicelor simptomatice ale membrelor inferioare, secundar decompensării posttrombotice a circulației venoase profunde [3].



a b c

Figura 49.24 a. Tromboză externă; b. marişte hemoroidale; c. marişte circulare.

Defecaţiile dificile sau efortul fizic intens, prin creşterea presiunii venoase locale (oricum crescută prin prezenţa hemoroizilor interni), pot determina imposibilitatea întoarcerii venoase cu retrodilatarea plexului hemoroidal extern şi tromboze consecutive.

Tromboza hemoroidală externă poate fi simplă, *asimptomatică*, *intens dureroasă* sau *extensivă* (chiar circumferenţiar).

În cazul ulceraţiei tegumentare şi evacuării spontane a trombului, pot surveni sângerări sau suprainfectări locale.

DIAGNOSTICUL BOLII HEMOROIDALE

Hemoroizii sunt un fapt anatomic şi fiziologic care devin entitate patologică numai atunci când se manifestă prin simptome sau complicaţii [3, 5, 12, 131, 171, 200, 201] etc.

Diagnosticul de boală hemoroidală este întotdeauna un diagnostic evident şi simplu şi nu necesită mijloace sofisticate.

Mai important este însă eliminarea bine motivată a unor concomitenţe posibile, de multe ori mult mai grave, cu simptomatologie superpozabilă (cancer, rectocolită etc.).

Hemoroizii externi nu intră în discuţie în afara trombozei sau a sechelelor considerate „inestetice".

Hemoroizii simptomatici, negaţi astăzi ca entitate şi consideraţi de majoritatea autorilor coincidenţe întâmplătoare, pot fi cel mult accentuaţi de afecţiunile respective (tumori pelvine, ciroză); totuşi, având în vedere gravitatea acestor afecţiuni care măreşte considerabil riscul abordării terapeutice a hemoroizilor, este mai precaută o atitudine conservatoare în cazuri care „*nu forţează mâna*". Altfel, o hemoragie importantă la un pacient cirotic reprezintă (luând toate măsurile cuvenite) o indicaţie clară de tratament.

TRATAMENTUL BOLII HEMOROIDALE

1. Principii de tratament

Fiind structuri anatomice normale, hemoroizii vor fi trataţi numai în cazul în care aceştia sunt răspunzători pentru manifestările clinice.

Nu se va pierde din vedere nici un moment că boala hemoroidală este o afecţiune benignă, fără mortalitate asociată şi deci, nu este, în general, nevoie obligatorie de a fi tratată în lipsa unor manifestări clinice severe.

Hemoroizii au un rol esenţial în continenţă, mai ales pentru gaze şi fecale lichide; tratamentul trebuie în consecinţă să respecte structurile anatomice cât mai mult posibil.

Actualmente, tratamentul chirurgical nu-şi mai găseşte locul în terapia maladiei hemoroidale decât în cazurile de eşec ale tratamentului medical şi instrumental.

Scopul tratamentului hemoroizilor este de a influenţa mobilizarea hemoroizilor şi fragilizarea mucoasei şi nu de a îndepărta în orice caz dilataţiile venoase respective, în concordanţă cu datele actuale asupra etiopatogeniei bolii hemoroidale amintite mai sus.

Metodele de tratament în boala hemoroidală pot fi împărţite în medicamentoase, instrumentale (non-chirurgicale) şi chirurgicale, la care se adaugă măsurile profilactice.

2. Profilaxie

Cuprinde măsuri de prevenire atât a afecţiunii ca atare, a unor posibile recidive postterapeutice cât şi a prevenirii instalării complicaţiilor specifice.

Regularizarea tranzitului intestinal printr-o educaţie corespunzătoare, asociată cu igiena

locală, evitarea sedentarismului, mişcarea în aer liber, sportul sau exerciţiile fizice în condiţiile unui regim alimentar variat, dar cumpătat, pot îndepărta acţiunea factorilor favorizanţi.

Se recomandă evitarea excesului de alimente care favorizează o congestie a plexurilor hemoroidale, ca de exemplu condimentele, alcoolul, brânzeturile fermentate, mezelurile conservate etc. [202].

3. Tratamentul medicamentos

Este indicat, uneori, în cazul hemoroizilor interni de gradul I sau II, în cazul formelor cu manifestări clinice intermitente, de asemenea la pacienţii cu stare generală alterată consecutiv altor afecţiuni concomitente şi mai ales în tratamentul crizelor tromboflebitice în cursul căruia tratamentele agresive sunt de regulă proscrise [203–205].

Este de fapt un tratament *simptomatic*, asigurând atenuarea/dispariţia simptomelor pe o perioadă variabilă de timp, putând să mai amâne tratamentul curativ (non-operator sau chirurgical), la care însă tot se va recurge la un moment dat, dat fiind evoluţia inexorabilă a bolii.

Include măsurile de regim igieno-dietetic şi tratamentul medicamentos propriu-zis.

Regimul igieno-dietetic

Cuprinde măsuri de *igienă locală şi generală* privind crearea condiţiilor pentru un tranzit intestinal corect şi un ritm, un volum şi o hidratare a scaunului, normale.

Dieta trebuie să fie adaptată după felul tranzitului intestinal (diaree sau constipaţie), fie printr-o reducere a alimentelor celulozice fie printr-o creştere a acestora.

În cazul constipaţiei se recomandă *lubrefianţi colonici* de tipul uleiului de parafină (2 linguri pe zi), alături de creşterea aportului de *fibre* (fructe, vegetale, cereale), creşterea ingestiei de lichide (2–3 litri pe zi), ingerarea matinală a unui pahar cu 250 ml apă la temperatura camerei pentru a declanşa reflexul de defecaţie, *mucilagii* care cresc volumul conţinutului intestinal şi *suplimente de fibre* de tipul *Psyllium* sau Metil-celulozei. Cel mai larg utilizat este *Psyllium* care se pare că produce o scădere semnificativă a durerii şi sângerării comparativ cu *placebo* [202].

Cantitatea minimă de fibre vegetale este de 8–15 grame pe zi, dieta bogată în fibre ajungând până la 25 grame pe zi [198].

În cazul diareii se vor prescrie antidiareice sau modulatori de motilitate intestinală de tip Debridat.

Pacienţilor trebuie să li se atragă atenţia că *toaleta nu este o bibliotecă* şi că şederea pe vasul de WC trebuie să nu fie mai lungă decât este necesar pentru evacuarea intestinală. Defecaţia dificilă şi prelungită poate determina agravarea bolii hemoroidale.

Baia de şezut (imersia şezutului în apă călduţă 10–15 minute) ameliorează circulaţia, scade durerea şi are efect antiinflamator probabil prin relaxarea sfincteriană care combate spasmul ce agravează staza venoasă.

Apa fierbinte este proscrisă, întrucât produce prin vasodilataţie congestie care poate agrava simptomatologia, iar apa rece accentuează hipoxia prin vasoconstricţie.

Se interzice consumul condimentelor (ardei iute, piper, muştar, usturoi) şi *se evită excesul de alcool* [206]. Cafeaua este permisă la constipaţi, întrucât are un efect de stimulare a tranzitului intestinal.

Agenţii topici

Agenţii topici sunt medicamente sub formă de creme, unguente sau supozitoare care sunt aplicate local. Există un foarte mare număr de agenţi topici, alcătuiţi din variate combinaţii de agenţi antiinflamatori (în particular cortizon), anestezice locale, lubrefianţi, diverşi derivaţi aşa-zişi „vasculotrofici”.

De fapt, agenţii topici acţionează în principal prin *lubrefierea* canalului anal, facilitând evacuarea fecalelor, având marele avantaj de a fi aplicaţi la locul suferinţei, ceea ce creează un oarecare confort psihic pacienţilor [207, 208].

În fapt, *nu există nici un studiu serios care să demonstreze eficacitatea lor*. Mai mult, cremele şi unguentele produc, mai ales în uzul îndelungat *dermatite alergice*, iar supozitoarele par chiar ilogice, întrucât acţionează intrarectal şi, exceptând efectul lubrefiant, supozitoarele pot chiar agrava, prin micul traumatism pe care-l presupun, suferinţa hemoroidală şi pot întreţine prin acelaşi mecanism o fisură concomitentă [3, 209–211].

Venotroficele – derivații flavonoizi

Sunt prescrise pe scară largă, reprezentând singurul tratament medicamentos cu acțiune dovedită [3, 204].

Deşi modul de acțiune nu a fost complet elucidat în boala hemoroidală (care nu se poate suprapune bolii venoase în general), majoritatea autorilor sunt de acord că derivații flavonoizi *scad fragilitatea capilară*, au efect *antiinflamator* împiedicând adeziunea leucocitelor, *măresc tonusul venos* şi *activează microcirculația* [3, 204, 212, 213].

Eficacitatea chimică a flavonoizilor a fost riguros demonstrată în tratamentul simptomatic al **crizelor hemoroidale acute**, în care reprezintă opțiunea terapeutică principală [204, 212, 213].

Pe termen lung, însă, nu constituie un tratament etiologic al acestei afecțiuni, putând doar să prevină sau să răărească eventuala recurență tromboflebitică [214].

Cel mai utilizat preparat este Daflon (Detralex) un amestec de Diosmină şi Hisperidină (fig. 49.25).

Figura 49.25. Tratamentul venotrofic.

4. Tratamentul instrumental

Este considerat astăzi tratamentul de elecție în maladia hemoroidală.

Scopul tratamentului instrumental este de a influența mobilizarea hemoroizilor şi fragilizarea mucoasei şi nu de a îndepărta în orice caz dilatațiile venoase respective [3] [215–219] (deşi, în cazul maselor hemoroidale voluminoase, tratamentul instrumental poate fi aplicat şi pentru a îndepărta cea mai mare parte a maselor hemoroidale), alături de prevenirea recurențelor şi menținerea unor suficiente dilatații venoase pentru a putea asigura continența anală perfectă.

Pornind de la o serie de dezavantaje şi complicații ale intervențiilor chirurgicale, un număr important de metode capabile să atingă aceste deziderate au fost imaginate.

Toate aceste metode sunt considerate tratamente non-operatorii şi trebuie să reprezinte prima linie de tratament pentru toți hemoroizii de gradul I şi II neresponsivi la tratamentul conservator.

Odată cu câştigarea experienței, multe cazuri de hemoroizi de gradul III şi chiar de gradul IV pot fi de asemenea tratați non-operator.

Toate metodele instrumentale prezintă rate de eficiență similare atunci când sunt folosite de mâini experimentate, alegerea uneia sau alteia dintre metode ținând mai mult de obişnuința proctologului. Tehnicile se utilizează în general în ambulator şi sunt aplicabile prin intermediul anuscopului.

Efectul comun al acestor metode este de a produce o *arie limitată de scleroză* la apexul masei mobile a țesutului hemoroidal, care va determina, prin vindecarea cicatricială a acestei arii, *adeziunea mucoasei şi submucoasei la pătura musculară profundă* [3, 137, 169, 220–224] etc.

Scopul nu este, deci, de a distruge hemoroidul, ci mai ales *repoziționarea* acestuia în interiorul canalului anal, prin reducerea sa în dimensiune şi ataşarea la perete printr-o cicatrice fibroasă.

Aceste metode rezolvă cauzele simptomelor, hemoroizii reluându-şi rolul lor fiziologic, oferind protecție împotriva agresiunilor mecanice şi asigurând continența de finețe a gazelor.

În prezent sunt utilizate:

- *scleroterapia;*
- *ligatura cu benzi elastice;*
- *fotocoagularea în infraroşu;*
- *crioterapia;*
- *ligatura arterială hemoroidală;*
- *hemoroidoliza galvanică;*
- *YAG LASER – fotocoagulare;*

– *diatermocoagularea monopolară;*
– *diatermocoagularea bipolară.*

Scleroterapia

Folosită pentru prima dată de Backwood în 1866 şi Morgan în 1869 [6, 223], urmăreşte obţinerea unei cicatrice fibroase printr-o reacţie inflamatorie cu mici necroze indusă de variate substanţe iritante cum ar fi Quinine – urea, Hidroclorid 5 %, fenol 0,5 sau 1 %, Poliolocanol, soluţie salină hipertonă 20 %, Fibrovein, prin injectarea în submucoasa perihemoroidală, cel mai frecvent deasupra bureletului abordat [225–228].

Procedeul, ieftin şi fără a necesita anestezie, este aplicabil hemoroizilor de gradul I, discutabil la cei de gradul II şi contraindicat la hemoroizii de grad III şi IV, la cei asociaţi cu procese septice de vecinătate (abcese, flegmoane, fistule), în sarcină, în diatezele hemoragice.

Necroza produsă după injectare determină o reacţie fibroasă care va strangula arteriola şi venele hemoroidului, dispărând staza şi deci hipoxia, şi va fixa hemoroidul pe stratul muscular, reducând sau suprimând prolapsul [229].

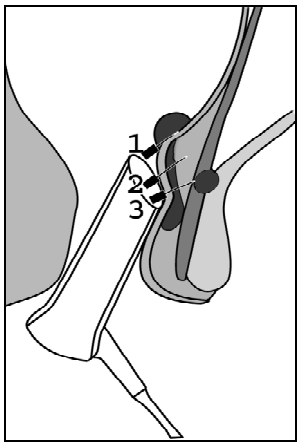


Figura 49.26. Scleroterapia.

Practic se injectează strict submucos prin intermediul anuscopului la vârful masei hemoroidale. Hemoroidul este identificat prin retragerea anuscopului, acesta fiind apoi împins câţiva milimetri. Injecţia este administrată în imediata vecinătate a joncţiunii anorectale. Injectarea trebuie să fie complet nedureroasă. Uneori, pacientul poate resimţi cel mult o uşoară senzaţie de căldură la sfârşitul injectării. La locul injectării se introduc aproximativ 2–5 ml soluţie sclerozantă. După injectare, acul este menţinut pe loc cel puţin 10 secunde, pentru a împiedica orice reflux de la nivelul puncţiei în interiorul canalului anal [230] (fig. 49.26).

Întregul inel hemoroidal poate fi sclerozat într-o singură sesiune, dar este recomandabil practicarea a 4 sesiuni la intervale de 2–3 săptămâni. Injectările repetate, incluzând un număr mai mare de şedinţe nu sunt justificate.

Metoda nu este lipsită de unele riscuri, ceea ce a determinat restrângerea practicării sale [231, 232]:

– Injectarea prea superficială comportă riscul de *necroză* şi *sângerare* de la nivelul mucoasei.

– Injectarea prea profundă, intramusculară, injectarea în zona comisurilor şi injectarea pe zone prea largi comportă de asemenea un risc crescut de *necroză* [233].

– Uneori, scleroterapia se poate complica cu *hematurie*, *hemospermie* şi *prostatite* sau *abcese* submucoase postinjecţionale.

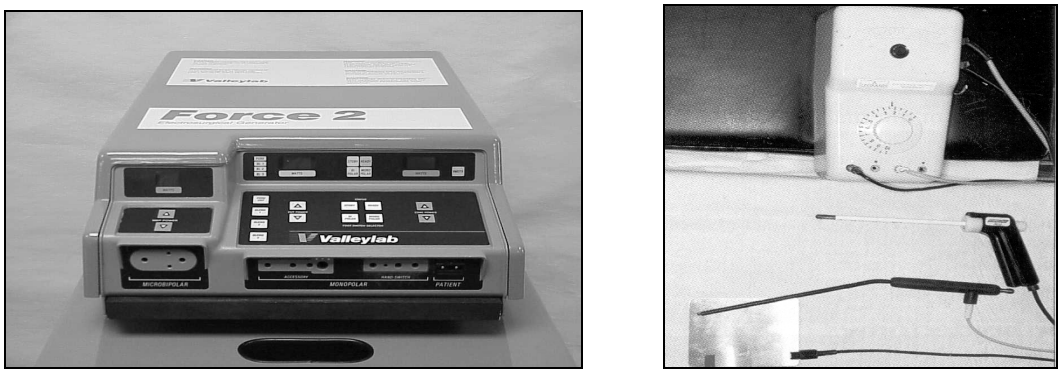
– S-au descris *intoleranţe* la substanţele sclerozante utilizate. 1 din 3 pacienţi acuză un oarecare grad de disconfort şi chiar *durere* în zilele următoare scleroterapiei. Durerea francă este totuşi rară.

– Imediat după injectare, pot surveni *sângerări* în cazul lezării vaselor submucoase, necesitând injectarea de soluţie diluată de Adrenalină 1 ‰. Aceste sângerări pot apare de asemenea fie precoce, în primele 2 zile după tratament, fiind de obicei anodine şi necesitând doar atenţionarea pacientului asupra acestei posibilităţi, fie tardiv, după 5–10 zile, cel mai adesea la nivelul ulceraţiei produse la locul injectării, de asemenea de regulă fără urmări deosebite, rar fiind nevoie de adrenalină sau sutură.

– *Tromboza hemoroidală externă* poate fi posibilă după scleroterapie.

Electroterapia

Utilizarea curentului electric în tratamentul diverselor afecţiuni (inclusiv boala hemoroidală) datează de mai bine de 100 de ani. În ultimul timp, această metodă a fost reconsiderată şi a căpătat un avânt fără precedent [234].



a b

Figura 49.27 a. Aparat de electroterapie; b. diatermie.

Aparatura necesară electroterapiei este comercial accesibilă şi relativ ieftină, iar procedurile nu reclamă anestezie, nu produc durere şi conduc la rezultate mai mult decât promiţătoare, reprezentând opţiuni valabile şi de viitor (fig. 49.27 a, b).

Transformarea energiei electrice primare în diverşi curenţi terapeutici poate fi înţeleasă prin comparaţie cu diversele ipostaze în care apa poate curge printr-un furtun.

Astfel, apa poate fi proiectată cu presiune mare sau redusă, constant sau cu intensităţi variabile, cu jet subţire sau gros sau spray, în mod continuu sau intermitent.

Asemănător, fluxul de electroni poate fi proiectat asupra ţesuturilor în mod continuu, întrerupt sau alternativ, poate fi aplicat constant sau inconstant, simetric sau asimetric, cu intensităţi variabile, ceea ce poate determina în consecinţă producerea unor efecte diverse asupra acestor ţesuturi: *secţiune*, *coagulare*, *deshidratare*, *distrugere* [235].

Curentul continuu (curentul galvanic şi galvanic întrerupt), se caracterizează prin menţinerea fluxului de electroni într-o singură direcţie, fără schimbarea polarităţii, ceea ce determină producerea unor *modificări ionice (chimice)* în ţesuturi.

În cazul **curentului alternativ** (curenţii electrochirurgicali sinusoidali de înaltă frecvenţă), fluxul electronic îşi schimbă periodic direcţia, şi deci şi polaritatea, ceea ce determină producerea *căldurii* la nivel tisular.

Ca urmare a acestor efecte biofizice produse la nivelul ţesuturilor, curenţii electrochirurgicali pot fi împărţiţi în două grupe [236]:

– curenţi care produc *modificări ionice* ale ţesuturilor cu un minim efect caloric (curentul galvanic care determină modificări chimice în ţesuturi cu efect terapeutic la 5–10 miliamperi);

– curenţi care produc *modificări calorice* (curentul alternativ de frecvenţă înaltă, care determină producerea căldurii la nivel tisular, cu efect terapeutic la 120 V în cazul curentului alternativ cu frecvenţa de 60 Hz).

Amperajul reprezintă volumul curentului electric, iar voltajul forţa acestuia.

În prezent, sunt utilizate în boala hemoroidală (şi în general în proctologie):

a. Hemoroidoliza galvanică

Deşi virtuţile terapeutice ale curentului galvanic sunt cunoscute încă din 1867, iar indicaţia metodei în boala hemoroidală a fost aplicată în 1892 (Baker) şi revizuită în 1930 de către Wilbur Kessey [237, 238], metoda pare a-şi lua avântul meritat abia astăzi.

Hemoroidoliza (terapia cu curent galvanic) se defineşte ca disoluţia (distrugerea) hemoroizilor utilizând un curent electric continuu ce determină o reacţie chimică la nivelul masei hemoroidale.

Curentul galvanic este polarizat, având deci un pol pozitiv şi unul negativ, iar fluxul de electroni este unidirecţional şi continuu, fără variaţii şi, deci, fără frecvenţă.

Corpul uman poate fi considerat din punct de vedere electroterapeutic ca un sac de piele conţinând o soluţie comună de sare (Na^+Cl^-). Când moleculele de NaCl sunt dizolvate în apă, disociază în ioni de sodiu, cu încărcătură pozitivă (Na^+) şi ioni de clor, cu încărcătură negativă (Cl^-).

Fluxul curentului prin soluția salină va determina migrarea acestor ioni în direcții diferite, ionii de sodiu migrând către electrodul negativ (catod) iar cei de clor către electrodul pozitiv (anod), proces cunoscut ca *transfer de ioni* sau *iontoforeză*.

Când ionii sodici, încărcați pozitiv, ajung la polul negativ şi cei de clor, încărcați negativ, ajung la polul pozitiv, aceştia îşi pierd încărcătura, devenind electric neutri, ceea ce va determina producerea unei reacții chimice secundare în apă cu formarea de NaOH şi eliberarea de hidrogen la electrodul negativ şi de HCl cu eliberare de oxigen la polul pozitiv. Ca urmare, la nivelul polului pozitiv reacția acidă va determina producerea de leziuni necrotice şi efect vasoconstrictor, coagulant, sedativ, de reducere a inflamației şi germicid. La nivelul polului negativ, reacția alcalină va determina un efect vasodilatator şi un efect iritant sau stimulant de creştere a inflamației.

Procedeul în sine durează în jurul a 10–12 minute. Curentul galvanic, complet nedureros, este introdus direct în venele patologice; curentul, pozitiv sau negativ, determină o reacție chimică la nivelul țesuturilor, ceea ce fie distruge, fie obliterează masa hemoroidală. Este un procedeu simplu şi sigur şi nu necesită anestezie sau spitalizare, nu lasă sechele şi nu determină complicații severe, aşa după cum rezultă din studiile efectuate (Norman, Hinton etc.) [238–240].

După introducerea anuscopului şi expunerea hemoroidului se inserează electrodul în masa hemoroidului intern (manevră nedureroasă întrucât țesutul hemoroidal nu are nervi senzitivi). Curentul este aplicat apoi, gradat, 2–3 minute, necesitând creşterea intensității de la 5 la 15 mA în funcție de toleranța pacientului. Aplicația se menține până când culoarea mucoasei virează de la albăstruie la roşu-închis şi la sfârşit aproape negru, când se consideră tratamentul încheiat, întreg procedeul durând 10–12 minute.

Se tratează o singură masă hemoroidală pe şedință, fiind necesare în jur de 6 sesiuni pentru un tratament complet, la intervale de 3 zile – 3 săptămâni. În general, electrodul folosit este cel pozitiv (placa reprezentând electrodul negativ).

Avantajele hemoroidolizei sunt apreciabile: nu determină decât un oarecare disconfort, nu necesită anestezie, hemoragia survine rar, infecția consecutivă este o raritate, metoda în sine fiind auto-sterilizantă, este aplicabilă în condiții de ambulator şi nu reclamă nici o restricție alimentară, nu au fost raportate sechele sau complicații iar recurența după tratament este cifrată la mai puțin de 1 % din cazuri.

Există totuşi şi o serie de *dezavantaje*: nu pot fi tratați prin această metodă hemoroizii externi şi marişte şi necesită o perioadă de timp apreciabilă (10–12 minute o sesiune) care trebuie suportată atât de pacient, cât şi de medicul care trebuie să susțină electrodul în aceeaşi poziție, în cazul în care electrodul nu este menținut cu acurateție în poziție putând apare complicații (durere, sângerare) [238, 239].

b. Electroterapia cu curent alternativ

Curentul alternativ nu are polaritate, nu foloseşte electrozi pozitiv şi negativ, terminalul curentului de frecvență înaltă fiind acelaşi.

Curentul alternativ utilizat în general în industrie are între 220–250 V şi 50 Hz (cores-punzător a 100 alterări ale polarității pe secundă). Această frecvență joasă are un efect mai mult letal decât terapeutic, prin şocul electric pe care-l generează. Curentul alternativ terapeutic are o frecvență înaltă, de mai mult de 100 000 alterări ale polarității pe secundă, aceste oscilații ale curentului alternativ determinând producerea de căldură.

Inițial, generatoarele de curent alternativ de înaltă frecvență produceau serii de unde de oscilații separate de intervale libere, fiecare serie de oscilații fiind reprezentată de un vârf maxim de voltaj la începutul perioadei, undele de oscilații subsecvente diminuând apoi către zero. Acest curent de înaltă frecvență cu oscilații „întrerupte”, este ideal pentru *coagulare*, *deshidratare* şi *fulguraţie*. El determină obținerea unei hemostaze de acurateție, a unei înalte precizii şi aplicabilitate, cu rezultate sigure.

Ulterior s-au construit (de Forest) generatoare capabile să producă unde de oscilații cu voltaj egal şi fără întreruperi. Acest tip de curent, producând unde de oscilații neîntrerupte, determină noi efecte la nivel tisular. Când electrozii terminali sunt egali

ca mărime, densitatea curentului este dispersată echilibrat în interiorul țesuturilor, ceea ce corespunde unui grad de căldură generată adecvată pentru *diatermie medicală*, fără concentrarea necesară pentru a determina distrucție celulară. Abilitatea diatermiei medicale de a produce căldură penetrantă în profunzimea țesuturilor, fără distrugerea acestora, are multiple utilizări terapeutice.

Când undele de oscilații neîntrerupte sunt concentrate pe electrodul activ, aceste unde vor secționa țesuturile. Când electrozii terminali utilizați sunt de dimensiuni diferite, densitatea curentului este inegal dispersată în interiorul țesuturilor ceea ce corespunde unui grad de căldură adecvată pentru *diatermia chirurgicală*, cu o concentrare a căldurii al nivelul electrodului activ suficientă pentru a determina distrucția celulară.

Concentrate la nivelul electrodului activ, aceste unde neîntrerupte de oscilații produc rapid căldură atât de intensă, încât celulele sunt volatilizate [241].

Generațiile noi de generatoare produc oscilații moderat întrerupte, în care undele de oscilații sunt plasate îndeajuns de aproape pentru a obține efectul de tăiere, dar şi suficient de întrerupte pentru a păstra efectul de desicare şi cel hemostatic.

Pentru o electrochirurgie eficientă sunt necesare cele două tipuri de curent de înaltă frecvență, *curentul oscilant moderat întrerupt* şi *curentul oscilant întrerupt*.

Din utilizarea acestor 2 tipuri de curent se obțin 4 efecte chirurgicale [239, 242, 243]:

- *Fulgurația* (electro-distrucție);
- *Desicarea* (electro-deshidratare);
- *Coagularea* (electrocoagulare);
- *Tăierea şi hemostaza* (electrosecțiune).

Fulgurația (distrugerea tisulară prin scântei electrice), reprezintă aplicația mono-terminală de curent de înaltă frecvență bazată pe efectul de „*curgere*" a curentului de la nivelul vârfului activ al electrodului înspre interiorul țesuturilor, datorită faptului că pacientul reprezintă suficientă capacitanță pentru atragerea acestuia.

Dacă electrodul este menținut foarte aproape de suprafața țesutului, la 1 sau 2 mm distanță, dar nu în contact direct cu acesta, deshidratarea superficială produsă de căldura degajată de „*ploaia de electroni*" produce efectul de fulgurație (distrugerea tisulară prin scântei electrice – fulgi → fulgurație). Când se foloseşte fulgurația, utilizarea unei cantități de curent mai mare decât este necesar va produce un efect modest din cauză că suprafața tisulară este deshidratată şi carbonizată rapid, încărcătura electronică a țesutului formând o „pătură" ce se opune penetrării curentului către structurile profunde.

După Sazhin, fulgurația se poate utiliza ca metodă unică în tratamentul hemoroizilor mici [244, 245].

Desicarea reprezintă aplicația mono-terminală de curent de înaltă frecvență ce foloseşte efectul caloric deshidratant al acestuia dar cu efect de profunzime limitat, în care curentul coagulant se aplică cu acul electrodului menținut în contact cu țesutul sau implantat în acesta.

Pentru tratamentul hemoroizilor prin electro-desicare, tehnica uzuală constă în utilizarea unui ac conectat la un terminal de voltaj înalt, fie inserat în hemoroid (desicare), fie menținut la distanță mică de acesta (fulgurație). Efectul de distrugere depinde de puterea curentului şi de profunzimea penetrației, care în cazul hemoroizilor mari trebuie să fie considerabilă.

De aceea, electrodesicarea nu trebuie utilizată în cazurile avansate sau asociate cu altă patologie ano-rectală.

Pentru tratamentul hemoroizilor interni, după anestezie prealabilă, fiecare hemoroid este tracționat cu ajutorul unei pense şi clampat la bază în direcția fibrelor musculare, apoi acul este inserat şi tumefacția este distrusă.

În tratamentul trombozei externe, acul electrodului este inserat în interiorul cheagului şi vena este distrusă. Tegumentul este apoi incizat fără hemoragie şi cheagul extirpat [246, 247].

Coagularea foloseşte aplicația biterminală de curent de înaltă frecvență ce foloseşte efectul caloric deshidratant al acestuia pentru a produce coagulare tisulară. Coagularea produce mai multă necroză țesuturilor decât desicarea, efectele sale destructive nefiind însă aşa de rapid limitate de deshidratarea produsă.

Acest tip de curent este necesar în tratamentul maselor relativ mari şi profunde.

Mărimea zonei de coagulare în jurul electrodului depinde de mărimea intensităţii curentului şi durata perioadei de aplicare. Contrar a ceea ce s-ar crede, un curent de putere mai mare utilizat o perioadă scurtă de timp va coagula mai puţin decât unul de putere mai mică aplicat o perioadă mai lungă de timp, datorită faptului că un curent de putere mică nu produce suficient de rapid deshidratarea, permiţând curentului să acţioneze, ceea ce va mări zona de acţiune în profunzime. Curentul de putere mare determină rapid deshidratarea care va constitui o rezistenţă în calea fluxului de curent, ceea ce va limita acţiunea acestuia în grosime şi profunzime [239, 243, 248, 249].

Tehnica constă în tracţionarea hemoroidului, clamparea cu o pensă bi-terminală şi expunerea la un curent de înaltă frecvenţă cu o putere suficientă pentru a coagula întreaga bază a masei hemoroidale. Stratul de coagulare este apreciat prin virarea culorii ţesutului către gri până când ţesutul nu mai poate fi văzut între braţele pensei. Masa hemoroidală excedentară va fi excizată, procedându-se la fel pentru fiecare hemoroid.

Pielea nu va fi niciodată inclusă în pensă.

Electrosecţiunea foloseşte aplicaţia biterminală de curent de înaltă frecvenţă ce foloseşte efectul caloric deshidratant al acestuia pentru a produce secţionarea ţesuturilor.

Curentul care „*taie*” este deosebit de cel care „*coagulează*”. Efectul primului este de „*explozie*” a celulelor în calea electrodului, ţesutul fiind secţionat. Căldura produsă va produce de asemenea o zonă halou de deshidratare la nivelul marginilor plăgii, care închide vasele şi previne sângerarea. Gradul de hemostază şi de secţionare este direct proporţional cu profunzimea deshidratării şi variabilă cu viteza de acţiune, grosimea electrodului şi cu puterea curentului utilizat.

Gradul cel mai înalt de deshidratare la nivelul marginilor plăgii, cea mai bună hemostază în plagă se produce atunci când electrodul de tăiere este gros, tăierea se face lent şi puterea este mică [250].

Utilizând curentul de tăiere, se poate secţiona şi exciza ţesutul hemoroidal, deşi procedeul nu are aplicabilitate în tratamentul nici unui tip de hemoroid, exceptând intervenţia chirurgicală clasică [251].

c. Diatermia

În tratamentul bolii hemoroidale şi în alte suferinţe anorectale, poate fi utilizată şi **diatermia medicală**.

Diatermia este capabilă să reducă considerabil durerea în boala hemoroidală (mai ales în crize), în cazurile intratabile de nevralgii anale, sfincteralgii şi coccinodinii frecvent asociate cu boala hemoroidală. Este, de asemenea, o alternativă în decongestionarea hemoroizilor la lehuze [252, 253].

Se foloseşte curent alternativ cu frecvenţă suficient de înaltă încât să determine răspuns nervos şi muscular în momentul traversării ţesuturilor, fără nici un efect celular în afara generării de căldură. Această căldură este produsă ca rezultat al rezistenţei opuse trecerii curentului.

O sondă rectală este inserată în interiorul canalului anal, reprezentând unul din electrozii biterminali, celălalt fiind un electrod plat ce va veni în contact cu o cât mai mare suprafaţă din corpul pacientului.

Se foloseşte un curent de foarte înaltă frecvenţă, mai mare de 10 milioane de cicli pe secundă, cu un flux al curentului de 1000 până la 1500 miliAmperi, timp de 20–30 minute, de 2 ori pe săptămână (fig. 49.26b).

d. Cauterizarea

Cauterizarea prin căldură în tratamentul hemoroizilor a fost utilizată din timpuri străvechi (cel care a imaginat-o a fost Hipocrate). Iniţial s-a preconizat utilizarea căldurii pentru distrugerea maselor hemoroidale, ulterior, în 1875, Voillemeir a preconizat o metodă prin care cauteriza mucoasa anală în 4 puncte cardinale, dar nu direct pe hemoroizi. Beneficiul consta în retracţia cicatricială care se producea consecutiv [254].

Zona de arsură însă nu poate fi controlată, ceea ce face ca această metodă să fie considerată în prezent ca fiind desuetă.

Ligatura arterială hemoroidală

Ligatura arterială hemoroidală (HAL – *hemorrhoidal arterial ligation*) este astăzi una din metodele standard de tratament în boala hemoroidală [195, 255–261].

Procedeul a fost imaginat în 1995 de către Morinaga [195] şi se bazează pe principiul „dezarterializării" maselor hemoroidale conform căruia scăderea fluxului sanguin arterial conduce la atrofia dilatațiilor venoase printr-un aport scăzut de sânge la nivelul şunturilor arterio-venoase şi deci la dispariția simptomelor.

Termenul „*artera hemoroidală*" se referă la cele 6 ramuri ale arterei hemoroidale interne care vascularizează țesutul hemoroidal. Ligatura lor privează masele hemoroidale de aportul sanguin arterial, hemoroizii atrofiindu-se în consecință şi dispărând.

Deşi anatomia clasică descria 3 ramuri terminale a arterei hemoroidale superioare (2 pe dreapta şi 1 stângă), ecografia Doppler a demonstrat că există un număr variabil de artere terminale, în medie 6 (Thompson) [262], plasate în poziții constante (1, 3, 5, 7, 9, 11 în poziția de litotomie), în porțiunea superioară a canalului anal.

Este utilizat un anuscop modificat care are inserat un **traductor Doppler** utilizat în localizarea arterelor. Anuscopul conține şi o fereastră prin care va fi practicată sutura.

Nu este necesară nici o anestezie întrucât procedeul se aplică în porțiunea relativ insensibilă de deasupra liniei dentate.

Se mai utilizează un portac cu mâner lung şi un împingător de noduri pentru sutura şi respectiv strângerea nodurilor (fig. 49.28).

Figura 49.28. Aparat pentru HAL (ligatura arterială hemoroidală).

Prepararea colonului este cea obişnuită. Pacientul se plasează în decubit lateral stâng. Proctoscopul este inserat blând, după aseptizarea mucoasei cu soluție de Betadină.

Arterele sunt localizate prin semnalele acustice transmise ecografului conectat la anuscop, suturate cu vicryl 2–0 (fereastra anuscopului nepermițând, datorită unui locaş la acest nivel, o profunzime prea mare a suturii) şi apoi ligaturate. După terminarea suturilor, sunetul arterial dispare, iar țesutul hemoroidal începe să se micşoreze imediat.

Nu este necesar pansamentul. Pacientul îşi va relua imediat activitatea, fără restricții alimentare şi poate avea scaun normal, se interzice doar efortul fizic intens o săptămână.

O analgezie minimală postoperatorie poate fi recomandată.

Întrucât metoda este introdusă relativ recent în practica proctologică, valoarea sa nu este încă complet stabilită, dar rezultatele par a fi mai mult decât promițătoare [258, 263]. Metoda poate fi combinată cu un procedeu pentru prolapsul hemoroidal realizat prin plicaturarea prin sutura a mucoasei rectale inferioare, practicată după ligaturarea ramurilor arteriale prin intermediul aceluiaşi anuscop cu fereastră, procedeu care extinde indicațiile HAL la hemoroizii de gradul III şi IV [255].

Ligatura cu benzi elastice (*rubber band ligation*)

Procedeul constă în plasarea unei benzi de cauciuc natural la baza mucoasei masei hemoroidale. Necroza țesutului hemoroidal apical apare în câteva ore, incluzând parțial vasele ce irigă hemoroidul, ceea ce conduce la reducerea în dimensiuni a masei hemoroidale şi, apoi, la inducerea fibrozei care va ataşa plexul de straturile profunde. Acest procedeu a fost introdus acum aproape 40 de ani, Blaisdell (1958) şi Baron (1963), descriindu-l şi respectiv îmbunătățindu-l [137].

Hemoroizii interni nu au sensibilitate (sau aceasta este foarte redusă), ceea ce înseamnă că aceştia pot fi ligaturați în mod obişnuit fără a provoca senzația de durere, cu condiția evitării liniei pectinate, zonă extrem de bogată în terminații nervoase senzitive.

Ligatura cu benzi elastice nu poate fi aplicată în cazul hemoroizilor externi. Această metodă, aplicată astăzi pe scară largă, a eliminat 95 % din intervențiile chirurgicale pentru hemoroizi [264]. După ligatură nu sunt necesare restricții deosebite în dietă sau activitate.

a b

Figura 49.29. Ligatura cu benzi elastice: a. pensă ligatoare; b. aspectul după ligatură.

În general, este suficient mai puțin de un minut pentru a executa o ligatură cu benzi elastice. Procedeul necesită un ligator special prevăzut cu un con pentru încărcarea cu benzi (fig. 49.29 a).

Instrumentul este poziționat la apexul hemoroidal. Mucoasa este trasă în interiorul unui cilindru, fie prin tracțiune cu o pensă, fie prin aspirație (caz în care un aspirator este conectat la mânerul aplicatorului). Un inel plat de cauciuc natural plasat prin intermediul conului de încărcare pe exteriorul cilindrului va fi împins de un al doilea cilindru acționat prin mânerul ligatorului la baza mucoasei tracționate, ceea ce va conduce la „pediculizarea" acesteia.

Mucoasa este astfel „strangulată", împreună cu țesutul hemoroidal, deprivată de circulația sanguină şi se va *necroza*. Întrucât elasticitatea cauciucului din care este construită banda va opri întâi circulația venoasă, porțiunea aspirată va continua câteva momente să primească sânge arterial, ceea ce va conduce la tumefierea țesuturilor de deasupra benzii de ligatură. În final, comprimarea şi a circulației arteriale face să se instaleze în țesutul aspirat anoxia, care va conduce la necroză, cu eliminarea țesutului mort, împreună cu banda de cauciuc care nu mai are suport, în câteva zile, de regulă cu prilejul unui scaun (fig. 49.29 b).

Se va evita scaunul în următoarele 12–24 ore. Se interzice consumul de aspirină în următoarele 2 săptămâni (risc de sângerare). Nu se vor insera supozitoare, termometre, canule pentru clismă în anus, cel puțin o lună. În caz de durere se prescriu calmante obişnuite, exceptând aspirina şi codeina (provoacă constipația).

Există, după intervenție, posibilitatea apariției unor efecte adverse sau complicații care trebuie cunoscute şi manageriate corect.

– *Expulzia imediată a benzii* – apare în special atunci când masa de țesut este prea mică să rețină banda sau, dimpotrivă, prea mare, conducând la apariția unei tensiuni excesive la nivelul benzii elastice. Expulzia precoce este favorizată şi de emisia la scurt timp după procedeu a scaunului. Pacientul trebuie avertizat să-şi reprime scaunul pentru cât mai multe ore [3, 264, 265].

– *Durerea* – în primele 1–7 zile durerea este comună şi pacientul trebuie avertizat asupra acestei posibilități. În circa 20 % din cazuri, durerea este francă şi reclamă administrarea de analgezice [3]. În 10 % din cazuri, durerea este severă şi poate indisponibiliza pacientul pentru activitățile curente [266]. Se pot prescrie în aceste cazuri antiinflamatoare nesteroide. Durerea cu apariție tardivă poate indica apariția unei infecții, posibilitate foarte rară cu excepția cazurilor imunosupresate (SIDA), unde se prescrie preventiv, de rutină, tratament antibiotic [267–270]. Mai frecvent, durerea tardivă are o altă o altă cauză (tromboză externă, apariția unei fisuri etc.)

– *Sângerarea* – apare în 2–6 % din cazuri şi poate impune chiar spitalizarea şi eventual hemostaza chirurgicală. Din acest motiv, practicarea ligaturii cu benzi elastice nu este recomandabilă pacienților care vor călători imediat în zone medical inaccesibile, inclusiv cei

care vor efectua zboruri intercontinentale [269, 270]. Cei mai mulţi pacienţi însă nu vor sângera, sau dacă vor sângera, hemoragia nu este importantă şi se remite spontan în câteva zile.

– Rar, pacientul dezvoltă o *tromboză* după ligatura elastică care produce o oarecare creştere de presiune sanguină la nivelul anusului. Această posibilitate este importantă pentru că poate cauza apariţia durerii, tromboza externă şi/sau tromboflebita hemoroidală reclamând tratamentul specific [3, 269, 271].

Majoritatea pacienţilor care au suferit ligaturi cu benzi elastice au puţine şi neimportante efecte adverse. În general, atunci când acestea apar, ele sunt minore şi nu sunt în nici un fel periculoase pentru pacient.

De obicei, se practică una sau, excepţional, maxim două ligaturi *per* sesiune (riscul de durere şi sângerare creşte cu numărul de ligaturi *per* şendinţă). În general, cei mai mulţi pacienţi necesită 3–6 tratamente, efectuate la intervale de 2–3 săptămâni (sunt şi autori care recomandă intervale de 5–6 săptămâni!). În unele cazuri, 1 sau 2 tratamente pot fi suficiente.

Infraredcoagularea (fotocoagularea în infraroşu)

Principiul metodei este identic cu cel al sclero-terapiei. Scleroza este obţinută prin vindecarea unei arii controlate de coagulare obţinută prin căldura produsă de o sondă ce emite radiaţie infraroşie (partea calorică a spectrului luminii). Fasciculul de raze infraroşii aplicate pe polul superior al hemoroidului este convertit în căldură în ţesutul hemoroidal [272].

Infraredcoagularea este apropiată de coagu-larea prin laser şi a fost dezvoltată ca o parte a tehnologiei laser. Ea ar avea avantaje decisive asupra procedurilor care folosesc curent electric de înaltă frecvenţă, întrucât nu foloseşte corpul uman ca un conductor electric, nenecesitând elec-trod pasiv, nu utilizează sonde metalice care, tinzând să adere de ţesut, vor împiedica hemostaza şi este controlabilă şi reproductibilă. Nu necesită inserţia în ţesuturi şi nu poate provoca şoc [3, 272].

Profunzimea necrozei este precis determinată, în raport direct cu durata de expunere.

Infraredcoagularea penetrează ţesuturile cu viteza luminii şi este convertită instantaneu în căldură. Timpul de coagulare este scurt, uzual nu mai lung de 1–1,5 secunde. Profunzimea de 1–3 mm este suficientă pentru coagulare. Interacţiunea între radiaţie şi ţesut este comparată cu cea a nd–YAG LASER [3].

Contactul direct cu ţesutul este necesar, dar tipul contactului este ne-adeziv, aplicatorul fiind construit din fluorcarbon copolimer care este transparent la lumina infraroşie sau din cristal safir cu aceleaşi caracteristici, dar cu o durabilitate mult mai mare.

Actualmente se consideră că infraredcoagu-larea este astăzi mai eficientă decât laserul în obţinerea hemostazei vaselor de suprafaţă. Presiunea mecanică a aplicatorului reduce fluxul sanguin şi o energie minimală este suficientă pentru obţinerea hemostazei [3, 273].

Precizia profunzimii necrozei poate fi presetată utilizând un timer care lucrează la fracţiuni de secundă.

Nu interferează cu *pacemake*-urile. Deşi operează la temperaturi în jurul a 100 ^{o}C nu se produc scântei, deci exploziile gazelor din colon sunt imposibile.

Fiind un procedeu neinvaziv, poate fi utilizat fără probleme în timpul sarcinii. După tratament hemoroizii se micşorează şi se retrag, escara mucoasei epitelizându-se spontan.

Infraredcoagulatorul conţine o lampă Tungsten-Halogen de 15 volţi ca sursă de energie infraroşie. O oglindă reflectoare suflată cu aur de 24 K focalizează lumina spre un ghid din cuarţ solid care va permite pasajul radiaţiei infraroşii spre capătul aplicatorului. Sursa de lumină este prevăzută cu un înveliş protector care, pe de o parte protejează pierderea de căldură, iar pe de altă parte permite sesizarea momentului funcţionării ca lampă de control. Timerul poate selecţiona automat durata de expunere, care este direct proporţională cu profunzimea coagulării.

Venele din plexul hemoroidal intern care se dezvoltă în interiorul masei hemoroidale sunt localizate în submucoasă, chiar deasupra păturii musculare.

Când vârful aplicatorului este aplicat pe mucoasă cu o uşoară presiune mecanică, va comprima mucoasa şi venele pe musculatură. Când infraredcoagulatorul este activat, mucoasa şi venele sunt coagulate şi fixate la pătura

musculară, în acelaşi timp reducându-se fluxul sanguin în hemoroid.

La nivelul unei mase hemoroidale se produc *per* sesiune 3 sau 4 plăci de coagulare, fiecare măsurând 3–6 mm diametru, evidenţiate ca mici escare albicioase cu aproximativ 1,4 mm profunzime la o expunere de 1,5 secunde. Escarele se epitelizează spontan în 2–3 săptămâni (fig. 49.30 a, b).

Toate gradele de hemoroizi interni pot beneficia substanţial de infraredcoagulare, în mod deosebit gradele I, II şi III, în aplicaţie singulară sau în conjuncţie cu alte metode de tratament (de ex. ligatura cu benzi elastice), în scopul îmbunătăţirii hemostazei [264].

Întrucât nu rezultă tromboze (cauza primară a durerii postintervenţie), anestezia şi spitalizarea nu sunt necesare, perioada de recuperare fiind extrem de scurtă.

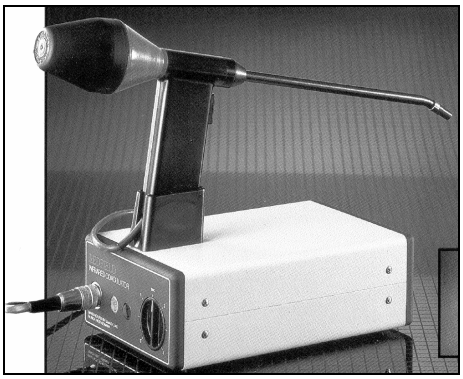
Complicaţiile după infraredcoagulare sunt rare. În 50 % din cazuri poate apare durerea. Sângerarea, posibilă, se remite spontan fără consecinţe deosebite [3].

Eşecul poate fi rezolvat printr-o nouă sesiune.

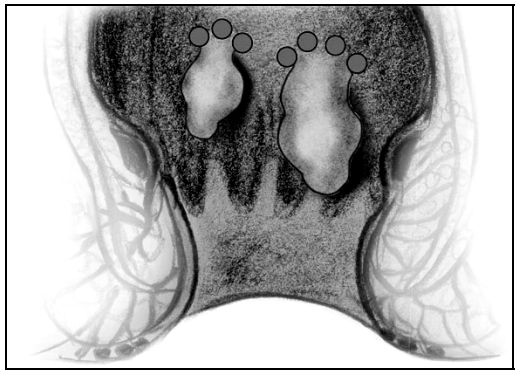
Crioterapia

Metodă opusă fototermocoagulării, crioterapia se bazează pe *necroza prin degerătură* produsă controlat cu ajutorul unui aplicator la nivelul apexului hemoroidului, care ar avea aceleaşi consecinţe ca şi necroza produsă prin căldură [274].

Se utilizează nitrogen lichid pentru a „*congela*" hemoroidul. Totuşi, spre deosebire de necroza prin căldură, profunzimea la care acţionează necroza prin îngheţ este controlabilă dificil, astfel încât această metodă pare a fi abandonată în prezent, mai ales că plaga rezultată are tendinţa prin modificările tisulare produse, să împiedice epitelizarea [275] (fig. 49.31).



a



b

Figura 49.30. Infraredcoagularea: a. aparatul; b. principiul de aplicare.

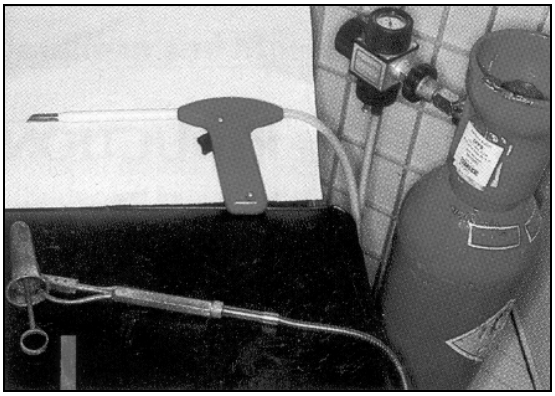


Figura 49.31. Aparat criochirurgie.

Figura 49.32. Aparat laserterapie.

LASER-ul *(Light Amplification by Stimulating the Emission of Radiation)*

Produce coagularea (transformarea unui lichid în masă solidă) țesutului hemoroidal. Procesul transformă hemoroidul într-un vestigiu micşorat şi uscat. Metoda deține un control perfect asupra sângerării, asupra cantității de țesut care va fi coagulată şi nu produce efecte secundare. Hemoroizii mici sunt vaporizați sau excizați [276].

Rezultatul excelent funcțional este acompaniat de un disconfort redus, nu necesită medicație postintervenție şi vindecarea este rapidă. Nu necesită spitalizare şi nu are risc hemoragic.

Sunt utilizate CO_2 LASER pentru hemoroizii externi şi YAG Laser pentru hemoroizii interni (fig. 49.32).

Deşi metoda presupune cel mai scăzut grad de distrucție tisulară pentru cel mai bun efect, costul instalației şi rezultatele comparativ asemănătoare cu cele ale fototermocoagulării în infraroşu nu i-au promovat încă locul pe care-l merită în arsenalul terapeutic al bolii hemoroidale, cu atât mai mult cu cât o largă serie de studii au eşuat în a dovedi totuşi un beneficiu evident în scăderea senzației dureroase postintervenție (chiar au demonstrat contrariul), sau a diminuării morbidității [3].

5. Tratamentul chirurgical

În ciuda dezvoltării noilor tehnici instrumentale, excizia chirurgicală a hemoroizilor rămâne cea mai efectivă metodă terapeutică pe termen lung în cazul hemoroizilor cu grad mare de prolaps şi al hemoroizilor externi.

Din punct de vedere chirurgical, maladia hemoroidală prezintă trei condiții patologice: prolapsul anormal al mucoasei porțiunii superioare a canalului anal şi a rectului inferior, ectaziile venoase submucoase ale porțiunii superioare a canalului anal şi protuberanțele tegumentare ale marginii orificiului anal denumite impropriu hemoroizi externi, condiții care pot fi întâlnite şi independent dar care cel mai adesea se regăsesc împreună şi care sunt răspunzătore de simptomatologia lor caracteristică.

Prolapsul patologic al mucoasei columnare rectale inferioare antrenează dilatarea venelor submucoase care conțin sânge sub o mare presiune fiind comunicante direct cu cavitatea abdominală, ceea ce favorizează sângerarea consecutiv microtraumatismelor produse cu ocazia defecației.

Pe de altă parte, mucoasa rectală columnară forțează mucoasa scuamoasă a porțiunii inferioare a canalului anal să se dezvolte exuberant la nivelul marginii anale formând aşa-zişii hemoroizi externi şi, întrucât acum mucoasa columnară este situată sub aparatul sfincterian, pierderea de mucus determinată de microtraumatisme este în consecință inexorabilă, favorizând dermatita perianală şi pruritul. Ulterior, pierderea de mucus scade, odată cu metaplazia scuamoasă a epiteliului columnar, care se produce ca urmare a prolapsului prelungit şi a microtraumatismelor.

Odată ce prolapsul ireductibil s-a produs, este evident că singurul tratament rațional rămâne intervenția operatorie, al cărei scop este îndepărtarea țesutului vascular hemoroidal submucos excedentar şi corectarea prolapsului şi a modificărilor subsecvente ale acestuia.

Multitudinea de procedee propuse dovedesc însă că nici unul dintre acestea nu reuşeşte pe deplin atingerea acestui scop, în condițiile unei mari individualități a cazurilor.

După scopul urmărit, intervențiile chirurgicale efectuate în cura hemoroizilor se împart în:

- Intervenții ce-şi propun **ablația hemoroizilor prin rezecții parțiale sau segmentare**:
  - *ligatura* şi *rezecția pachetelor hemoroidale* (Milligan-Morgan, 1937) [277];
  - *rezecția cu sutură lineară muco-cutanată* pe pensă (Langen-Beck) [5];
  - *metoda combinată* Bacon pentru hemoroizii micşti care utilizează tehnica Milligan-Morgan pentru hemoroizii subsfincterieni şi cea a lui Langenbeck pentru hemoroizii suprasfincterieni [278];
  - *hemoroidectomia închisă* Parks [279];
  - *hemoroidectomia închisă* Ferguson [280].

Prototipul acestor intervenții este ligatura şi rezecția pachetelor hemoroidale, dezvoltată în Anglia de către Milligan şi Morgan [254], în care se excizează cele trei mari mase hemoroidale principale cu ligatura pediculilor vasculari, cu lăsarea deschisă a celor trei incizii în scopul prevenirii stenozei. Inciziile sunt separate de punți de mucoasă şi tegument.

Întrucât durerea postoperatorie, sângerarea şi suprainfecţiile care survin adesea după această tehnică nu sunt neglijabile, s-a încercat modificarea procedeului, ca de exemplu în intervenţia propusă în America de Ferguson [256] în care, după ligatura şi rezecţia pachetelor hemoroidale ca la procedeul anterior, inciziile muco-cutanate sunt închise parţial sau total prin suturi continue cu material resorbabil.

Toate celelalte variante încearcă, în diverse maniere rezolvarea acestor plăgi. Însă, datorită ratei înalte de dezuniri ale suturilor după primele defecaţii, aceste tehnici nu par a aduce avantaje ci, din contra, durerea postoperatorie, timpul de vindecare şi morbiditatea postoperatorie par să fie mai mari, astfel încât tehnica Milligan şi Morgan pare a fi şi astăzi procedeul de ales în cazul bolii hemoroidale cu un prolaps modest.

- Intervenţii ce-şi propun **rezecţia totală circumferenţiară a mucoasei plexurilor venoase subiacente cu dilataţiile hemoroidale respective** [200]:
  - procedeul Whitehead – Vercescu;
  - procedeul Toupet;
  - procedeul Mandache.

În aceste procedee, indiferent de tehnica lor, se procedează la rezecţia totală circumferenţiară a mucoasei prolabate, considerate „material în plus" împreună cu plexurilor venoase subiacente, cu dilataţiile hemoroidale respective.

Excizia surplusului tisular, pentru a reface anatomia normală, ar trebui însă să fie urmată de reconstrucţia mucoasei afectate a canalului anal. În acest sens ar fi de preferat ca mucoasa scuamoasă împinsă în afara canalului anal de către mucoasa columnară rectală inferioară să fie restaurată în poziţia sa iniţială, normală.

Excizia întregului surplus de mucoasă practicată în aceste procedee face ca vindecarea postoperatorie a porţiunii distale a canalului anal să se producă prin epitelizare secundară plecând de la tegumentele perianale, care vor avea o sensibilitate cu mult mai scăzută decât a mucoasei scuamoase originale. În plus, există posibilitatea ca această epitelizare să se producă cu preţul unei stenoze greu de suportat de către pacient şi la fel de greu de manageriat. Pe de altă parte, lăsarea în exces a mucoasei columnare prolabate, de teama complicaţiilor stenotice poate duce la o altă sechelă redutabilă a acestor tipuri de intervenţie, anusul umed, complicaţie la fel de greu de suportat şi care comportă în plus şi riscul recidivei.

Din aceste motive, în majoritatea centrelor proctologice s-a renunţat la acest tip de procedee, considerate chiar proscrise [281–283].

- Intervenţii ce-şi propun **excizia unei benzi circulare din mucoasa prolabată împreună cu ţesutul hemoroidal în exces**, restul ţesutului hemoroidal rămânând în poziţia anatomică originală:
  - PPH (*Procedure for Prolaps and Hemorrhoids*), hemoroidectomia cu Stappler circular (*mucosectomia circumferenţială*).

Acest procedeu încearcă să rezolve problemele ridicată de tehnicile prezentate anterior, rezecând surplusul de mucoasă columnară prolabată (mucoasă insensibilă şi deci fără valoare fiziologică şi în acelaşi timp secretantă şi responsabilă din acest motiv de o serie de simptome specifice) dar menţinând la nivelul anusului distal un epiteliu scuamos uscat, cu sensibilitate înaltă [284–286, 287].

Procedeul, dezvoltat îndeosebi în ultimii 10 ani, a fost imaginat de către Longo în 1998 [288] şi reprezintă excizia unei benzi circulare din mucoasa prolabată împreună cu ţesutul hemoroidal în exces, restul ţesutului hemoroidal fiind refixat în poziţia anatomică originală, ceea ce apropie intervenţia cel mai mult de rezolvarea etiologică raţională. Acest procedeu pare a fi intervenţia de ales în cazul bolii hemoroidale cu prolaps major.

Procedeul necesită însă un stapler circular special, deosebit de cel folosit la rezecţiile rectale joase, care se introduce numai pe cale anală, prin intermediul unui dilatator anal şi care este prevăzut între cele două piese cu o fereastră prin care va fi practicată sutura mucoasei, ulterior suturii efectuându-se secţionarea excesului de mucoasă şi sutura mecanică.

În toate aceste procedee, secţionarea, disecţia, hemostaza se pot efectua cu bisturiul clasic, bisturiul electric, bisturiul cu ultrasunete (Harmonic scalpel) sau cu LASER-ul.

Toate aceste procedee presupun spitalizare, cu scoaterea pacientului din viaţa sa socială şi familială, cu costurile hoteliere inerente, presupun

anestezie cel puțin rahidiană cu toate riscurile aferente acesteia, şi comportă posibilitatea de apariție a unor complicații, uneori redutabile sau infirmizante. Totodată, rata mare de recidive şi sechele postoperatorii au condus la ideea abandonării lor, mai ales în condițiile dezvoltării tehnicilor instrumentale.

Rămân, totuşi, opțiuni pentru cazurile depăşite ca evoluție şi la pacienții care necesită supraveghere spitalicească în contextul altor afecțiuni conexe.

Complicații postoperatorii

O serie de complicații pot surveni după intervențiile chirurgicale:

- **Complicații precoce*:***
  - *Durere severă postoperatorie*, ce durează circa 2–3 săptămâni, generată în principal de inciziile la nivelul canalului anal şi ligaturilor de pediculi vasculari;
  - *Infecțiile plăgilor* operatorii
  - *Hemoragia postoperatorie imediată* secundară unui defect de hemostază sau a derapării ligaturilor – uneori reclamă reintervenția; metoda lăsării unui tub de dren învelit într-o compresă intraanal, în scopul obținerii hemostazei cu ajutorul rolului hemostatic al contracției sfincteriene pe acest tub, este o sursă suplimentară de reflexe nociceptive şi de durere;
  - *Hemoragia secundară* exteriorizată tardiv, rezultatul acumulării sângelui în rect, în principal din cauza unei leziuni vasculare de origine septică;
  - *Tromboza* şi *flebita hemoroidală* postoperatorie – care apare pe venele restante şi se poate extinde la venele pelviene;
  - *Dezunirea suturilor* – cu cauză fie inflamatorie, fie ischemică;
  - *Tumefierea* dureroasă a *mariştelor* restante;
  - *Incontinență anală* majoră pe termen scurt;
  - *Retenția acută de urină* prin reflex inhibitor ano-vezical Treves declanşat de actul operator şi menținut de prezența corpului străin intraanal (tubul de dren), fenomen mai accentuat în cazul existenței unei suferințe prostatice; sondajul uretro-vezical comportă, la rândul său, riscul infecției urinare [5, 6, 200].
- **Complicații tardive:**
  - *Stenoza anală* (mai ales după tehnica Whitehead, dar nu numai);
  - *Prolapsul mucos* („anusul umed”);
  - Formarea de *skin-tags*;
  - *Fisura anală* (datorată traumatismului operator);
  - *Incontinența anală* (de obicei minoră, dar reprezentând totuşi un mare handicap);
  - *Durerea cronică* – prin impactul bolului fecal pe nevroamelor constituite postoperator;
  - *Sângerarea tardivă*;
  - Şi nu în cele din urmă, *recidiva bolii hemoroidale* (citată în statistici în procente de până la 70–80 % din cazuri) [5, 6, 200].

6. Tratamentul complicațiilor hemoroidale

Tromboza hemoroidală externă

Tromboza hemoroidală externă sau **hematomul anal** este o complicație extrem de frecventă şi generatoare de disconfort evident.

Complicația apare ca urmare a formării unui cheag într-una din venele plexului hemoroidal subcutanat (extern) sau sub mucoasa scuamoasă de la nivelul porțiunii distale a canalului anal. Trombul este localizat sub epidermul orificiului anal, poate fi vizibil evident, discret sau poate fi total invizibil şi este de obicei intens dureros. Poate coexista cu tromboza hemoroidală internă.

Simptomatologia este dependentă de formarea trombului (formarea unei tumefacții cu distensia regiunii şi apariția durerii). Tromboza poate afecta întreaga circumferință a canalului anal, dar cel mai adesea produce o tumefacție hemisferică într-un punct de la nivelul canalului anal.

Fiziopatologia trombozei externe nu este pe deplin elucidată. Este posibil ca, în timpul defecațiilor dificile şi constipațiilor, creşterea presiunii venoase locale să conducă la o insuficiență

pur mecanică a întoarcerii venoase, aceasta favorizând probabil retodilatația plexului hemoroidal extern şi creând condiţiile apariţiei trombozei [5].

Şi alte situații care pot creşte presiunea venoasă prin creşterea presiunii abdominale (sarcină, naştere, efort fizic intens) favorizează, de asemenea, apariția trombozei [197].

Tromboza hemoroidală externă poate apare şi la persoane fără nici un stigmat de boală hemoroidală, dar este frecvent asociată cu creşterea presiunii venoase în amonte determinată de preexistența unor ectazii hemoroidale interne patologice concomitente.

Diagnosticul este simplu şi se bazează pe simpla inspecție a orificiului anal.

Obişnuit, pacienții se prezintă cu *durere* sau *tensiune dureroasă* apărută brusc şi recent şi localizată la nivelul marginii orificiului anal. Durerea, tipic severă, este permanentă, nepulsatilă şi nelegată cronologic de actul defecației (ca în cazul fisurii anale), deşi poate fi agravată de trecerea fecalelor, sau poate apare ca urmare a unui traumatism fecal.

Durerea coexistă cu apariția unei *tumefacții dureroase*, în tensiune, la nivelul orificiului anal, nereductibilă şi neacompaniată de nici o scurgere sau sângerare.

Nu există o relație evidentă între mărimea tumefacției şi severitatea durerii, care poate fi foarte intensă şi intolerabilă în prezența unei mici tromboze sau din contră, modestă, acompaniind o tromboză circulară. În acest stadiu, diagnosticul este extrem de facil.

Antecedentele de alte asemenea episoade trebuie cercetate şi lămurită problema scaunelor dificile sau a constipației, consumul de laxative sau medicamente constipante

Inspecția canalului anal confirmă diagnosticul, relevând tumefierea formată de trombul subcutanat, cu o consistență fermă şi dureroasă la presiune, uneori însoțită de un edem important care poate masca trombul.

Tumefacția este situată pe marginea anusului şi nu prolabează din canalul anal, putând fi uşor deosebită de hemoroizii prolabați, deşi asocierea cu aceştia este posibilă.

Este necesar a elimina alte cauze ce produc tumefieri ale canalului anal (marişte, papile hipertrofice, abcese, tumori etc.) [3].

Examenul proctologic (digital şi anuscopic) va fi evitat pentru a nu produce o suferință suplimentară pacientului.

Se pot întâlni:

- *Tromboza externă nedureroasă*, pacientul prezentând doar tumefierea
- *Tromboza externă simplă*;
- *Tromboza extensivă*, frecvent survenită *postpartum* şi extrem de dureroasă;
- *Tromboza apărută în marişte* (ele însele sechele ale unor episoade anterioare de tromboză).

De regulă, *evoluția* este spontan favorabilă, durerea poate continua câteva zile pentru ca apoi, treptat să cedeze spontan, fiind remisă în 2–7 zile. Tumefierea se resoarbe şi ea de regulă spontan în decurs în circa 1–6 săptămâni. Sacul tegumentar care conține trombul se poate uneori necroza cu evacuarea spontană a cheagului prin soluția de continuitate astfel creată şi apariția sângerării cu sânge închis la culoare şi a reducerii imediate a durerii.

Evacuarea spontană este însă, de obicei, incompletă.

Tardiv, tromboza hemoroidală externă poate lăsa sechele cutanate în formă de ciucure, de pliu, prin distensia epidermului orificiului anal, care nu se va mai retrage, numite *marişte* (*skin-tags*). Aceste pliuri cutanate, nedureroase, sunt adesea impropriu considerate hemoroizi externi.

Mariştele sunt de obicei asimptomatice şi nu au decât o importanță oarecare din punct de vedere estetic. Când sunt mari, favorizează macerația locală din cauza dificultăților de igienă a zonei respective, fiind uneori responsabile de apariția scurgerilor şi pruritului.

Mariştele pot fi extirpate sub anestezie locală, avertizând însă pacientul că o serie de simptome cum ar fi pruritul pot să nu fie corectate prin această procedură chirurgicală.

Este important de eliminat marişteа santinelă a fisurii anale, fie ea idiopatică sau nu, ca şi alte cauze de tumefacții ale canalului anal (în particular în boala Crohn) înainte de a diagnostica marişca [5].

Tratamentul trebuie instituit cât mai precoce posibil, înainte de a aştepta rezoluția spontană şi este simptomatic, destinat eliminării durerii.

Tratamentul medical este întotdeauna indicat, deşi în marea majoritate a cazurilor trombozele externe se resorb spontan chiar şi în lipsa oricăror măsuri terapeutice. Tratamentul medical poate fi ajustat în funcţie de intensitatea durerii, mărimea trombozei, condiţiile comorbide (sarcină, lehuzie). El include: băi de şezut călduţe, analgetice obişnuite (Paracetamol), antiinflamatoare nesteroidiene orale, antitrombotice locale (Lasonil, Hepatrombin, etc.), antiedematoase locale (SO_4Mg – 20 %).

În unele cazuri, se asociază măsurile pentru regularizarea tranzitului intestinal.

Tratamentul medical poate fi suficient în trombozele mici şi relativ nedureroase şi în tromboza acompaniată de edem, în cazul căreia excizia chirurgicală a trombului nu este de altfel posibilă din cauza mărimii leziunii (circumferenţiară), sau din cauza imposibilităţii de a se distinge trombul în edemul înconjurător, procedeul fiind în consecinţă probabil ineficient.

Tratamentul chirurgical (trombectomia) completează tratamentul medical în cazurile neresponsibile imediat. Este uşor de practicat şi are rezultate excelente.

După anestezie locală prin infiltraţia intra şi peritrombotică de Lidocaină 1 %, fie tromboza este incizată (radiar, pentru a nu produce o fisură şi a nu secţiona filetele nervoase subtegumentare) şi fie cheagul este evacuat, fie întreaga tumefacţie împreună cu tegumentul supraiacent este excizată. A doua opţiune este de preferat pentru că elimină şi posibilitatea unei recurenţe precoce oricând posibilă după incizie şi previne în acelaşi timp formarea mariştei.

Excizia trebuie făcută ţinând cont că ţesuturile sunt tumefiate de infiltraţia anestezică şi se va avea în vedere să nu rezulte o lipsă prea mare de substanţă, ceea ce poate conduce la apariţia unei plăgi atone relativ dificil de manageriat (fig. 49.33).

Incizia se execută fie cu bisturiul rece, fie cu bisturiul electric sau cu radiofrecvenţa, iar cheagul se extirpă cu ajutorul unei pense. Hemostaza se asigură prin radiofrecvenţă, electrochirurgie sau pur şi simplu prin aplicarea unui pansament compresiv după badijonare cu un antiseptic local (Betadină, Clorhexidină).

Sutura plăgii nu este necesară, epitelizarea producându-se spontan, în câteva zile. Post-intervenţie un analgezic (non-aspirinic!) poate fi prescris.

Trombectomia este indicată în special în prezenţa unui tromb vizibil şi dureros sau în cazul persistenţei tumefacţiei în ciuda tratamentului conservator aplicat (fig. 49.34).

Singura măsură preventivă este regularizarea tranzitului intestinal în scopul eliminării constipaţiei. Această măsură nu este întotdeauna eficientă, unii pacienţi prezentând oricum recurenţe.

Tromboflebita hemoroidală internă

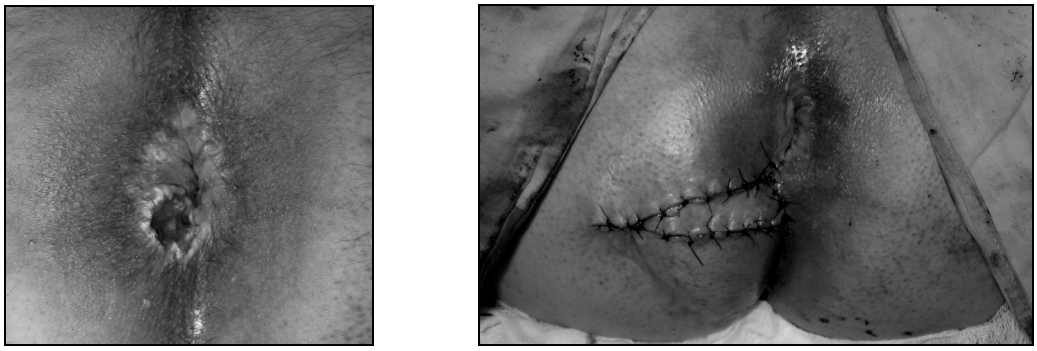
Boala hemoroidală (internă!) evoluează în general cu o succesiune de perioade asimptomatice sau paucisimptomatice, întrerupte de perioade acute care sunt etichetate de pacienţii înşişi ca „atacuri" sau „crize" hemoroidale [3, 5]. Exacerbarea constipaţiei, puseele de diaree, sarcina etc. pot fi la originea acestor atacuri.

O *criză hemoroidală,* în general, este definită ca o perioadă simptomatică a bolii asociată cu prezenţa *hemoroizilor interni* la anuscopie, apariţia sau exacerbarea unuia sau mai multor *simptome hemoroidale*, absenţa oricărei *alte etiologii* [5].

Dacă manifestările obişnuite ale bolii hemoroidale (sângerare, prolaps, prurit etc.) sunt nespecifice, putând fi expresia oricărei alte afecţiuni de vecinătate, durerea este un simptom care nu aparţine de regulă acestei maladii, astfel încât atunci când durerea apare, ea reprezintă de regulă o altă afecţiune sau o asociere nosologică (fisură anală, supuraţie perianală etc.) [3]. Se admite că un grad ridicat de prolaps poate produce o senzaţie de disconfort sau de greutate, dar care se remite complet odată cu reducerea prolapsului şi care poate fi tradusă de unii pacienţi ca şi o senzaţie de durere.

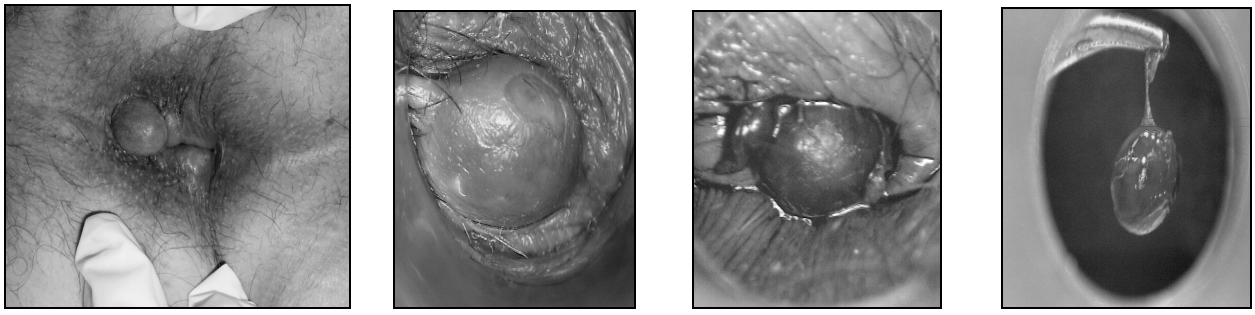
Crizele tromboflebitice însă se caracterizează prin apariţia bruscă a unor dureri de regulă severe, determinate de edemul şi distensia brutală a mucoasei scuamoase şi a tegumentelor perianale bogat reprezentate în filete nervoase senzitive.

Este important de a deosebi exacerbarea bolii hemoroidale (internă!), de tromboza hemoroidală externă, deşi o combinaţie a celor două este obişnuit posibilă.



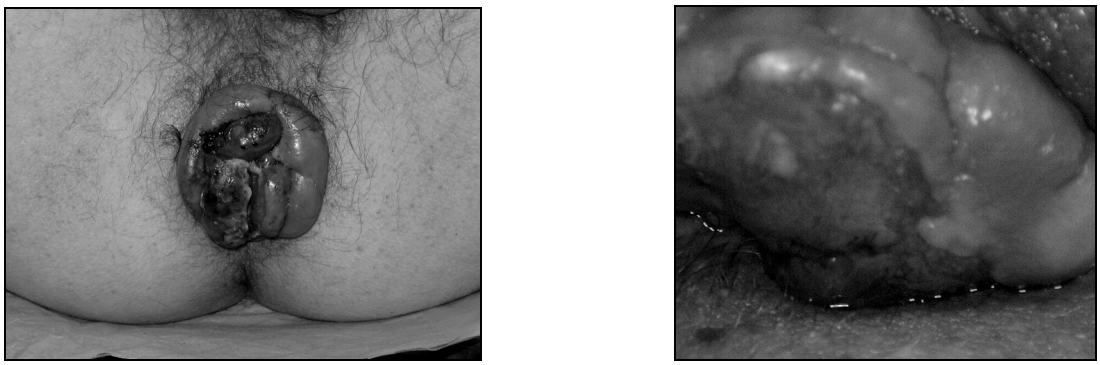
a b

Figura 49.33 a. Plagă atonă după rezecția excesivă a unei mariște hemoroidale; b. rezolvare prin excizia plăgii şi anoplastie cu lambou cutanat alunecat gluteal.



a b c d

Figura 49.34 a. Tromboză externă, b, c. incizia tegumentelor, d. piesa operatorie.



a b

Figura 49.35 a, b. Tromboflebită hemoroidală.

Tromboflebita hemoroidală internă este o complicație de o gravitate mult mai mare decât tromboza hemoroidală externă. Durerea este extremă, însoțită adesea de prolapsul ariei trombozate şi edem evident şi durează de regulă peste 7–10 zile (fig. 49.35).

Tromboza hemoroidală internă simplă şi tromboflebita suprahemoroidală se diagnostichează prin tuşeul anal şi anuscopie şi sunt în general tratate prin tratamentul conservator pe care îl vom descrie în continuare, întrucât în multe cazuri evoluția poate fi spre resorbție spontană. Uneori, în cazul trombozei simple, se poate apela la tratament chirurgical minim (similar cu trombectomia externă), după anestezia locală cu infiltrația obligatorie a sfincterului, pentru a permite introducerea anuscopului.

Prolapsul hemoroidal trombozat ireductibil (impropriu denumit uneori *„strangularea hemoroidală”*) constituie, mai ales în formele sale voluminoase şi complete, complicaţia cea mai gravă a bolii hemoroidale şi se caracterizează prin triada:

- *prolaps ireductibil* şi *dureros* de *gradul IV*;
- *multiple tromboze* în acesta;
- *edem sever*.

Debutul este acut, în general după defecaţie. Durerea este intensă, adesea intolerabilă, sângerarea este posibilă, iar poziţia „în şezut” este impracticabilă, bolnavul fiind de regulă imobilizat la pat.

Diagnosticul este simplu în prezenţa unui extrem de dureros prolaps roşu închis, care nu necesită decât simpla inspecţie a regiunii anale. Palparea este de altfel extrem de dureroasă şi, întrucât poate conduce chiar la şoc, nerecomandabilă în absenţa anesteziei.

Trombozele sunt uneori extensive şi necroze ale mucoasei cu ulceraţii şi sângerări sunt posibile. Edemul este sever, ceea ce face imposibilă orice tentativă de reducere a prolapsului (chiar prohibită, pacientul putând face şoc din cauza durerii, deşi clasic se recomanda reducerea prolapsului (?) pentru a preveni necroza).

Tratamentul trebuie instituit de urgenţă. El este în esenţă conservator, tratamentul chirurgical nefiind necesar, fiind chiar riscant şi, de altfel, imposibil datorită edemului, având riscul de a lăsa largi defecte cutaneo-mucoase.

Procedurile medicale sunt cele obişnuite:

- *Repaus* la pat;
- *Prişniţe antiinflamatorii* cu SO_4Mg 20 %;
- *Băi călduţe de şezut* (2–3 pe zi);
- *Medicaţie antialgică* (nu aspirină, risc de sângerare !) administrată pe cale orală (nu supozitoare !);
- *Anticoagulantele*, fie administrate parenteral, fie local, ar putea avea o acţiune rapidă şi eficientă, dar comportă riscul unor hemoragii legate de modificările inflamatorii locale, ceea ce le face *prohibite* [3].
- *Tratamentul venotrofic* – prin împiedicarea adeziunii leucocitare la endoteliul ischemic, cupează cascada fenomenelor antiinflamatorii, activează tonusul venos şi microcirculaţia în general şi creşte drenajul limfatic; aceste însuşiri îl fac să fie *principalul arsenal terapeutic în tromboflebita hemoroidală* [205, 212]. Se administrează Detralex (o combinaţie de flavonoizi Diosmină + Hesperină), drajeuri de 500 mg în doză de 6 drajeuri pe zi (3 prize) în primele 4 zile, apoi 4 drajeuri pe zi (2 prize) în următoarele 3 zile, apoi, ca tratament de întreţinere, se continuă cu 2 drajeuri.

Excizia sfacelurilor şi necrozelor sau chiar diversele cure radicale sunt prohibite, deşi tehnic nu sunt mai dificile în pofida prezenţei modificărilor trombotice, datorită ratei mari de complicaţii redutabile care pot surveni: extensia procesului trombotic la venele pelvine, dureri intense postoperatorii, hemoragii, infecţii, stenoze. Tratamentul hemoroidal propriu-zis, fie instrumental fie chirurgical, va fi aplicat cel mai bine la 1 lună de la evenimentul acut.

Proliferările parahemoroidale

Proliferările parahemoroidale (în afara malignizării) sunt reprezentate de polipi sau pseudopolipi de natură inflamatorie şi de marişca hemoroidală.

Polipii hemoroidali sunt leziuni inflamatorii (posibil papile hipertrofiate, scleroase) (fig. 49.36 a). Leziunile voluminoase şi cele prolabante pot fi excizate.

Marişca este un stadiu de involuţie morfologică, o sechelă tegumentară rezultată după resorbţia unei tromboze externe şi nu expresia unei leziuni [5] (fig. 49.36 b, c). Soluţia terapeutică constă în *exereza chirurgicală* (urmată sau nu de sutura plăgii rezultate), cu riscurile de rigoare: producere de fisuri, infecţii, sângerare, stenoze. Mariştele mici vor fi abandonate. Cele mari şi deranjante se pot exciza, având grijă să nu rezulte un defect cutaneo-mucos prea mare, de obicei responsabil de apariţia acestor complicaţii.

În ultimii ani, în centrele proctologice moderne, rezolvarea patologiei parahemoroidale se face cu ajutorul **radiofrecvenţei** [289, 290].

Chirurgia practicată cu ajutorul metodei moderne de radiofrecvenţă se deosebeşte net de cea practicată cu ajutorul electrochirurgiei (cauter electric, diatermie etc.).

a b c

Figura 49.36. Peudopolip hemoroidal (a) şi marişte hemoroidale (b, c).

Radiochirurgia este o metodă atraumatică prin care ţesuturile moi pot fi secţionate şi coagulate, fără durerea din postintervenţie şi fără distrugerea tisulară a electrochirugiei.

Efectul de tăiere, cunoscut sub numele de **electrosecţiune** ia naştere fără a fi necesară presiunea manuală sau zdrobirea ţesuturilor. El rezultă ca efect al căldurii generate de rezistenţa ţesuturilor care se opun pasajului undelor electromagnetice de înaltă frecvenţă, aplicate cu ajutorul unui electrod-sârmă numit electrod chirurgical.

Căldura dezintegrează şi volatilizează celulele în câmpul în care acţionează undele, producând o secţionare a ţesuturilor deosebită de cea produsă de lama clasică a bisturiului.

Electrocoagularea este o distrucţie tisulară nevolatilizantă, obţinută prin acţiunea undelor electromagnetice de radiofrecvenţă.

Natura atraumatică a electrosecţiunii oferă avantaje notabile. Traumatizarea minoră a ţesuturilor duce la vindecarea plăgilor fără formarea de fibroză retractilă, care caracterizează cicatrizarea rănilor create prin tăierea manuală. Totodată, un avantaj semnificativ rezultă din efectul sterilizant al radiochirurgiei.

Astfel, radiochirurgia favorizează, accelerează şi ameliorează net procedurile chirurgicale. Radiochirurgia contribuie la eliminarea condiţiilor nefavorabile postchirurgicale cum sunt durerea, tumefierea, infecţia, spasmul şi şocul posttraumatic (post-chirurgical), rezultat al pierderii excesive de sânge şi fluide.

Unităţile de electrochirurgie indiferent de curent electric folosit, operează în general cu frecvenţe de 200–1 000 kHz. Modalitatea de acţiune a curentului electric constă în transformarea sa în căldură, pe care electrodul ce vine în contact cu ţesuturile o transmite acestora şi unde ea acţionează prin distrucţie celulară (ca în cazul bisturiului electric). Frecvenţa la care curentul electric acţionează emite deci energie sub formă de căldură. Efectele tisulare care rezultă sunt inconsistente, absorbţia energiei nefiind controlabilă.

Radiochirurgia operează la frecvenţe înalte, cuprinse între 1 700–4 000 kHz (1,7–4,0 MHz), care reprezintă un semnal radio pur. Absorbţia energiei la această frecvenţă se face la nivelul apei din componentele celulare. Suprafaţa de absorbţie este controlabilă ca întindere şi penetraţie, rezultând un minim de alterare celulară (fig. 49.37 a, b).

Situate între undele radio şi cele TV, undele radio de înaltă frecvenţă sunt autolimitante în acţiunea destructivă. Efectele asupra ţesuturilor se realizează prin volatilizarea suprafeţei celulare, minimalizând alterarea tisulară.

Este probabil metoda de distrucţie tisulară cea mai eficientă în condiţiile celui mai mic efect colateral, utilizată până în prezent [291].

Aplicarea în Proctologie este extrem de diversă:

- *Tăiere*: incizii cutanate, biopsii, chisturi, abcese, tumori, cicatrici deformante, marişte, marişte-sentinelă, nevi.
- *Tăiere* + *coagulare*: marişte, cheloid, papilomatoză, carcinom bazocelular, nevi, fistule, epitelioame, chisturi, abcese.
- *Hemostază*: controlul sângerării, teleangiectazii.
- *Fulguraţie*: papiloame, tumori, veruci, carcinom bazocelular, hemostază, fistule.

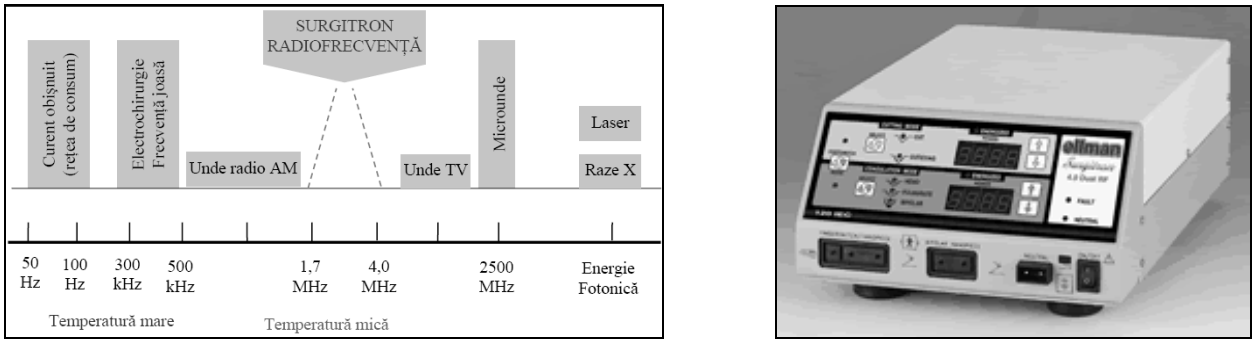


Figura 49.37. Spectrul electromagnetic reprezentând diverse forme de energie propagate în unde (a) şi aparat radiofrecvență (b).

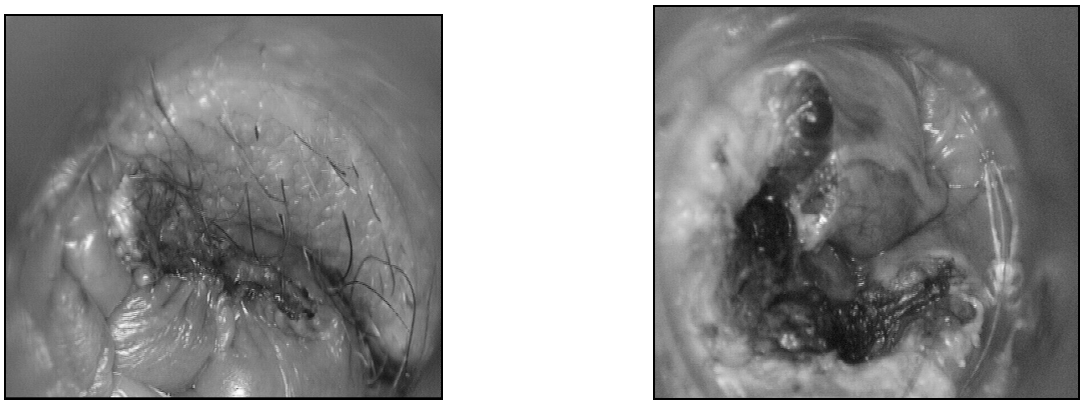


Figura 49.38. Aspect după rezecție marişcă cu RF (a) şi aspect după fistulectomie cu RF (b).

Esența radiofrecvenței constă în blândețea cu care se acționează şi în răbdarea operatorului.

Pentru tăiere, noi folosim puteri de #2 – #4, pentru hemostază de #6 – #7, iar pentru fulgurație, puteri de #6 – #7.

Aceste recomandări nu pot fi general valabile, ci ajustabile în funcție de țesut (fig. 49.38).

Este important de menținut spațiul liber dintre electrod (de obicei cu bilă) şi țesut de 1–2 mm, în cazul fulgurației.

SUPURAȚIILE ANO-PERIANALE

Cuprind două mari entități, *abcesele* şi *fistulele perianale*, afecțiuni aparent independente, în realitate două stadii evolutive ale aceleiaşi afecțiuni, faza acută a infecției determinând **abcesul** sau flegmonul perianal şi faza cronică a acesteia reprezentând **fistula perianală** [5] (fig. 49.39).

Abcesele pot fi interpretate ca fiind posibile fistule în formare, iar fistulele, sechelele abceselor şi flegmoanelor incorect sau insuficient tratate [6].

Apariția acestor supurații în regiunea ano-perianală este favorizată de septicitatea locală, de frecvența mare a porților de intrare a germenilor (soluții de continuitate provocate de defecație, de deficit de igienă, de grataj etc.) sau de preexistența unor comorbidități favorizante (fisură anală, boală hemoroidală, maladie Crohn etc.) [292, 293].

Evoluția naturală a supurațiilor ano-perianale este marcată de posibilitatea apariției unor *complicații redutabile* (stări septicemice şi deces, transformare malignă etc.) sau a unor *sechele infirmizante* (diformități ale regiunii, incontinență anală etc.), astfel încât tratamentul lor, esențial şi obligatoriu chirurgical, este imperios necesar a fi aplicat în condițiile unei bune cunoaşteri a acestei patologii, a unei indicații terapeutice judicioase şi a unei tehnici chirurgicale ireproşabile [294–296].

Figura 49.39. Abcesul şi fistula perianală.

ETIOPATOGENIE

Supurațiile perianale sunt determinate, în peste 95% din cazuri de infecția localizată inițial la nivelul glandelor anale comunicante cu criptele anale, fiind reunite din acest motiv şi sub denumirea de „*boală cripto-glandulară*" [5].

Astăzi se consideră că orice supurație anală debutează la nivelul criptelor Morgani, care se pot infecta pe trei căi:

– fie *direct*, prin penetrația germenilor (enterocolite),

– fie *indirec*t, prin efracții ale mucoasei anale (constipație, corpi străini, parazitoze),

– fie, în cele din urmă, *iatrogen* (infecții sclerozante, puncții, intervenții chirurgicale, infiltrații) [297–299].

Infectarea criptică poate fi determinată de anumiți *factori favorizanți* (coexistența unei fisuri anale care ajunge până la nivelul acestor cripte, coexistența hemoroizilor care modifică anatomia deschizând criptele (normal virtuale), anomalii congenitale etc.), dar, de cele mai multe ori nu poate fi identificat un factor etiologic anume [5].

Odată produsă, infecția criptică se propagă apoi spre glandele anale Hermann şi Desfosses ale căror canale se deschid în cripte; corpul acestor glande se află în spațiul intersfincterian, în grosimea aparatului sfincterian şi în submucoasă, infecția localizându-se deci în aceste regiuni şi, ulterior, cu sau fără extindere secundară la nivelul spațiilor perianale, propagându-se spre țesutul subcutanat din jurul canalului anal şi conturându-se în acest fel traiectele viitoarelor fistule [300].

Această evoluție a fost schematizată de Parnaud şi Cabanié care au descris trei stadii evolutive ale supurațiilor ano-perianale [301, 302]:

- *Stadiul primar – de constituire*;
- *Stadiul de extensie*;
- *Stadiul de deschidere la tegumente*.

În final, colecția se poate evacua printr-unul sau mai multe orificii tegumentare, dar niciodată complet, rezultând fistula perianală. Obligatoriu se formează *fistule bipolare*, cu cel puțin un orificiu cutanat şi unul endocanalar; fistulele aşa-zis „*oarbe*" (interne sau externe) reprezentând doar un stadiu evolutiv tranzitoriu, în care procesul infecțios nu a parcurs încă cele trei stadii succesive.

În afară de această teorie glandulară au mai fost propuse şi alte modalități de producere a supurațiilor perianale, dar care nu cuprind decât cel mult 5% din acestea:

– *infecții ale tegumentelor perianale* (de exemplu, abcesul tuberos Chassaignac al glandelor sudoripare, furunculele perianale etc.);

– *infecții provocate de leziuni parahemoroidale* (tromboze supurate, marişte suprainfectate);

– *infecții secundare fisurii anale cronice*;

– *însămânțări hematogene* [5, 6, 303].

ABCESELE PERIANALE

Faza acută a supurațiilor perianale, reprezintă *inflamația supurativă a glandelor anale*, cu punct de

plecare inițial la nivelul unei cripte anale, inflamație care determină constituirea unui abces localizat în spațiul intersfincterian [304] (fig. 49.39).

Pe măsură ce abcesul se expansionează, infecția va progresa de-a lungul spațiului intersfincterian într-una sau mai multe posibile direcții, formând **abcesul perianal** sau **flegmonul ischiorectal**. În funcție de direcția de propagare a infecției, abcesele au fost clasificate de Goligher [305] în:

- *intersfincteriene joase (subcutaneomucoase)* ce fuzează de-a lungul fascicolelor terminale ale stratului muscular longitudinal fie spre marginea anusului, fie între fasciculele sfincterului extern;
- *intersfincteriene înalte (abcese intramurale)*;
- *ischiorectale* primitive sau secundare, localizate inferior sau superior. Extensia supurației la tot spațiul ischio-rectal formează flegmonul de fosă ischiorectală;
- abcese şi flegmoane *pelvirectale superioare*;
- *forme particulare*:
  - *abcesele submucoase* anale şi rectale, care nu au origine glandulară, ele deschizându-se şi evacuându-se în lumenul ano-rectal;
  - *celulita perianorectală*.

Mai practică este însă clasificarea abceselor perianale în:

- *Abcesul intersfincterian* – Rar infecția poate fi limitată la nivelul sediului inițial; poate evolua asimptomatic, dar adesea se însoțește de durere severă cu caracter de durere fisurară (apare după defecație şi are o durată de mai multe ore), sau poate fi nocturnă împiedicând bolnavul să doarmă. Lipsa fisurii la examenul proctologic poate orienta diagnosticul
- *Abcesul perianal* – În acest caz, infecția progresează descendent prin spațiul intersfincterian până la nivelul marginii anale unde se exprimă ca o tumefiere localizată ce poate fi uneori confundată cu tromboza externă
- *Abcesul ischiorectal* (*flegmonul de fosă ischiorectală*) – Denumirea mai corectă pare cea de flegmon, întrucât progresia infecției dincolo de sfincterul extern la nivelul fosei ischiorectale, spațiu lax ce conține grăsime areolară, permite dezvoltarea unei supurații difuze, mari, ce se dezvoltă cu uşurință în acest spațiu, progresând la fel de simplu către vârful fosei ca şi către tegumentele perianale. De obicei, mușchiul ridicător anal limitează progresia supurației deşi uneori aceasta poate depăşi plafonul fosei formând **flegmonul pelvisubperitoneal** (între ridicătorul anal şi peritoneul pelvin).

Pacientul prezintă stare generală alterată şi febră înaltă chiar şi înainte ca tumefacția să fie vizibilă. Ulterior, apar modificări ale tegumentelor în sensul eritemului şi indurației acestuia şi abia ulterior se va instala fluctuența caracteristică

- *Abcesul parietal rectal* – Uneori, infecția progresează ascendent prin spațiul intersfincterian, localizându-se la nivelul peretelui rectal. Se însoțeşte de durere vagă pelvină iar la tuşeul rectal poate fi palpată o masă fluctuentă la nivelul peretelui rectal [5, 303, 306, 307] (fig. 49.40).

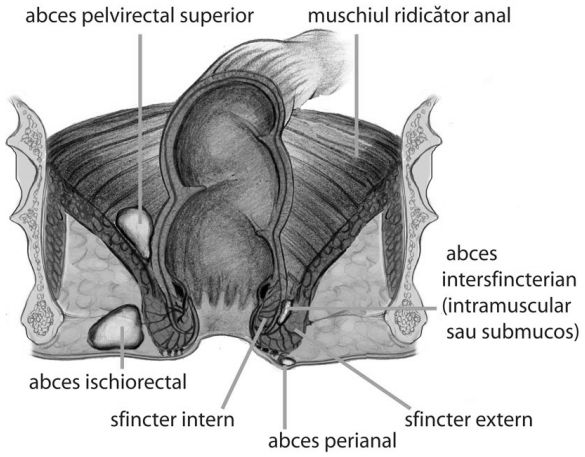


Figura 49.40. Varietățile abceselor perianale.

CLINICA

Este reprezentată prin *durere* şi *sindromul infecțios*. În formele de *debut* simptomele pot fi datorate criptitelor şi papilitelor care au o simptomatologie asemănătoare: dureri vii, pulsatile, cu iradiere perianală şi spre organele genitale, tenesme şi vizualizare anuscopică a criptei/papilei congestionate şi din care, la exprimare, se poate uneori scurge puroi.

În stadiul de *abces constituit*, apare tumefacția perianală cu semnele celsiene, hipertonia algică a sfincterului şi semnele generale ale infecției (fig. 49.41 a). Stadiul de *fistulizare* aduce retrocedarea simptomatologiei cu cronicizarea traiectului fistulos.

În formele grave, de *flegmon ischiorectal*, flegmon pelvirectal superior sau subperitoneal şi în celulita perianorectală, semnele locale sunt extinse, apar edemul, crepitaţiile subtegumentare, secreţii fetide, în contextul alterării stării generale (fig. 49.41 b).

a b

Figura 49.41. Abces perianal (a); flegmon ischiorectal (b).

TRATAMENTUL

Tratamentul acestor supuraţii este esenţial şi obligatoriu chirurgical.

Antibioterapia poate obţine cel mult o cronicizare a fenomenelor inflamatorii, procesul infecţios urmându-şi evoluţia, întrucât antibioticele nu pot pătrunde până în focarul septic şi necrozat în contextul şi a persistenţei sursei de contaminare septică.

Antibioterapia se indică numai în prezenţa unor comorbidităţi semnificative, cum ar fi celulita extensivă, valvulopatii, diabet sau sindroame de insuficienţă imună, în asociere cu tratamentul chirurgical pe care în nici un caz nu-l poate înlocui [303, 308–310].

Deci, *orice colecţia ano-perianală trebuie incizată imediat ce a fost diagnosticată, constituind o urgenţă chirurgicală.*

În ambulator pot fi abordate abcesele submucoase, abcesele intersfincteriene joase, criptitele şi papilitele.

Restul formelor vor fi rezolvate de urgenţă la un serviciu chirurgical, explicând pacienţilor importanţa intervenţiei chirurgicale imediate.

Sub anestezie rahidiană sau generală, abcesul va fi detectat şi localizat prin examinare digitală. Intervenţia este reprezentată de incizia, practicată imediat, înainte ca fluctuenţa sau eritemul să se dezvolte, urmată de evacuarea colecţiei septice şi lavajul cavităţii septice constituite. Traiectele de constituire vor fi distruse prin fulguraţie sau vor fi în orice caz deschise, lăsându-se *à plat*, cu intenţia vindecării *per secundam*.

Abcesul intersfincterian va fi tratat prin excizia criptei infectate şi sfincterotomie internă, manevră care va permite şi un drenaj adecvat.

Abcesul perianal şi flegmonul ischiorectal vor fi drenate printr-o incizie la nivelul tegumentelor supraiacente „*în cruce*”, cu eventuala excizie a marginilor acesteia sau prin excizia unei porţiuni eliptice de piele, pentru a nu permite cicatrizarea prematură a acesteia, înainte de completa evacuare a conţinutului septic. Pacientul va fi pansat zilnic şi va fi sfătuit cum să-şi facă toaleta (apă şi săpun după scaun, unguent cu antibiotic pentru a nu se lipi pansamentul etc.).

Incizia şi drenajul acestor colecţii conduce la o vindecare completă în circa 50% din cazuri. Din păcate, restul de 50% din pacienţi vor dezvolta o fistulă perianală, eventualitate de care pacientul va fi întotdeauna avertizat [303, 308, 311, 312].

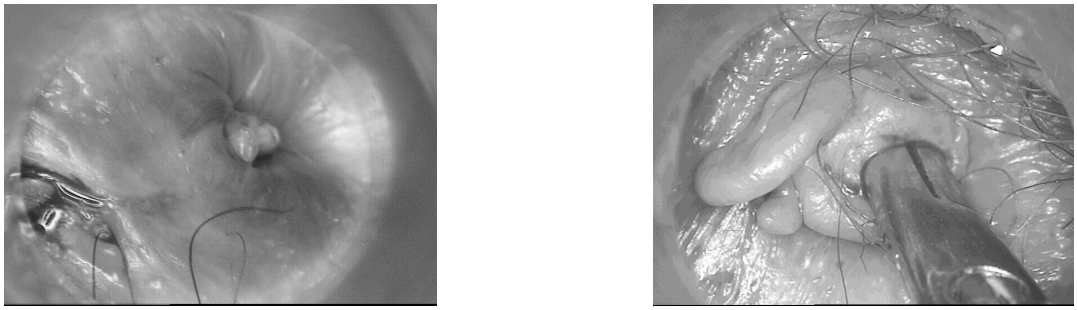
Importanţa cea mai mare a acestor colecţii septice este să fie recunoscute, atât datorită evoluţiei severe pe care o pot urma, a sechelelor care pot surveni, cât şi datorită faptului că pot împiedica vindecarea altor leziuni al căror tratament este sortit, în prezenţa colecţiei septice, eşecului (fisuri suprainfectate, marişte supurate, fisuri în asociere cu abcese submucoase) şi că determină o suferinţă clinică (durere!) semnificativă.

Cât priveşte tratamentul, orientarea şi bunul simţ clinic trebuie să orienteze în alegerea procedurii optime, ghidaţi fiind de anticul precept „*primum non nocere*” şi de complicaţiile redutabile care pot surveni în urma unei terapii incorecte: sepsis generalizat, recidive, fistule perianale, incontinenţa sfincteriană, cicatrici vicioase postoperatorii, extinderea supuraţiei în cazul rezolvărilor incomplete etc. [5].

FISTULELE PERIANALE

Faza cronică a infecţiilor localizate perianal, *fistulele perianale* reprezintă o supuraţie cronică locală constituită dintr-un traiect fistulos suprainfectat, traiect deschis pe de o parte, intern,

într-o o criptă anală de la nivelul liniei dentate şi pe de altă parte, extern, la nivelul locului de drenaj al abcesului iniţial şi caracterizată prin episoade intermitente de tumefiere şi drenaj purulent (fig. 49.42). Fistula perianală nu reprezintă o afecţiune de sine stătătoare ci evoluţia în sensul unei complicaţii tardive a unui abces sau flegmon perianal [313].



a b

Figura 49.42. Fistulă perianală simplă (a); orificiul extern fistulos (b).

În general, o fistulă reprezintă o comunicare anormală între două suprafeţe epiteliale. În cazul fistulelor perianale, traiectul fistulos nu este un traiect rectiliniu ci unul anfractuos, cu unele porţiuni dilatate şi altele strangulate, ca atare drenajul eficient spontan nu este aproape niciodată realizabil [5, 6, 314]. Uneori, orificiul extern de drenaj este reprezentat de un adevărat sinus, dezvoltat din abcesul iniţial prin infectarea ţesuturilor subcutanate, continuat cu un traiect subţire care se deschide la nivelul criptei de origine, alteori, aspectul sinciţial se regăseşte la nivelul submucoasei anale [315].

ETIOPATOGENIE

Cauzele care pot conduce la constituirea unor fistule perianale sunt multiple [5, 6]:

- fistulele *secundare supuraţiilor nespecifice* anoperianale (abcese şi flegmoane):
  - *secundare unor supuraţii netratate chirurgical* constituind de fapt evoluţia lor naturală spre cronicizare ca urmare a drenajului spontan ineficient sau a persistenţei supuraţiei la nivelul **criptelor** sau **glandelor anale** sau a persistenţei traiectelor de expansiune care nu se pot evacua spontan;
  - *secundare unor supuraţii tratate incorect / incomplet,* fie prin prezentarea tardivă a pacientului la medic, fie prin abordul terapeutic deficitar (nerezolvarea punctului de plecare de la nivelul criptelor sau glandelor anale, ineficienţa drenajului practicat, neglijarea inevitabilă a unor traiecte de expansiune necunoscute sau nerecunoscute, deficienţe elementare de tehnică chirurgicală – incizii insuficiente, meşaje prelungite postoperatorii, sutura *perprimam* a plăgilor operatorii – sau deficienţe în alegerea momentului operator – antibioticoterapie nejustificat prelungită, intervenţie în faza de supuraţie acută);
- fistule *tuberculoase*;
- fistule din *colita ulceroasă*;
- fistule *secundare bolii Crohn*.

Majoritatea supuraţiilor anale se constituie spre şi în grosimea musculaturii sfincteriene, iniţial, toate supuraţiile evoluând ca un abces intersfincterian [316, 317]. Pe măsură ce colecţia septică se dezvoltă, ea progresează dincolo de spaţiul intersfincterian, migrând în diverse direcţii şi determinând formarea fie a unui abces perianal sau fie a unui flegmon ischiorectal.

Evoluţia în continuare a acestor colecţii septice se face în direcţia constituirii traiectelor fistuloase datorită unor particularităţi ale regiunii perianale [5, 6]:

- *Fosa ischiorectală este o zonă cu pereţi rigizi* şi care nu se poate colaba, locuită de un ţesut adipos lax, areolar, uşor penetrabil şi sărac în ţesut reticulo-histiocitar [303].

- *Contracția permanentă a sfincterelor* împiedică un drenaj eficient şi împiedică cicatrizarea [318]
- *Comunicarea permanentă cu canalul anal* favorizează o continuă suprainfectare.

Atât în cazul unor supurații netratate chirurgical („*din vina pacientului*", care nu se prezintă sau nu se prezintă în timp util la medic), cât al celor tratate (drenate) incorect („*din vina medicului*"), apar în jurul țesuturilor infectate **modificări sclerolipomatoase** (în principal ale musculaturii sfincteriene şi ale grăsimii din fosele ischiorectale)şi care se produc în scopul limitării expansiunii septice la țesuturile din jur şi al direcționării colecției spre tegumente, zonă ce se constituie ca o posibilitate de eliminare a conținutului septic în exterior [319].

Aceste modificări sclerolipomatoase cuprind, se întrepătrund şi sufocă unele porțiuni din traiectul fistulos, ceea ce menține de-a lungul acestui traiect *microabcese* ce vor împiedica vindecarea spontană, astfel încât aproape niciodată drenajul spontan complet nu este posibil [5, 6].

Canalul fistulos progresează de-a lungul planurilor fasciale sau adipoase, uneori realizând un traiect direct către tegumentele perianale, alteori însă traiectul poate fi complex, anfractuos şi uneori chiar circumferențial, trecând dintr-o fosă ischiorectală în fosa controlaterală, prin spatele rectului (*fistula în potcoavă*).

Fistulele perianale neglijate pot, după mai mult de 5 ani de evoluție sa se transforme malign, ceea ce obligă la verificarea histopatologică a traiectelor acestui gen de fistule [320].

CLASIFICAREA FISTULELOR PERIANALE

Majoritatea supurațiilor anale evoluează spre şi în grosimea musculaturii sfincteriene şi de aici difuzează în planurile intermusculare sfincteriene, fasciale şi adipoase. Această evoluție implică riscul lezării sfincterelor în cursul exerezelor, cu consecințe serioase asupra continenței anale, ceea ce subliniază importanța deosebită a cunoaşterii tuturor posibilităților topografice în care fistula se poate afla.

Cea mai utilizată clasificare este cea propusă de Goligher [6], modificată de Schwartz [321], care, în funcție de poziția fistulelor în raport cu aparatul sfincterian şi în funcție de dispoziția lor pe înălțime, le împarte astfel (fig. 49.43):

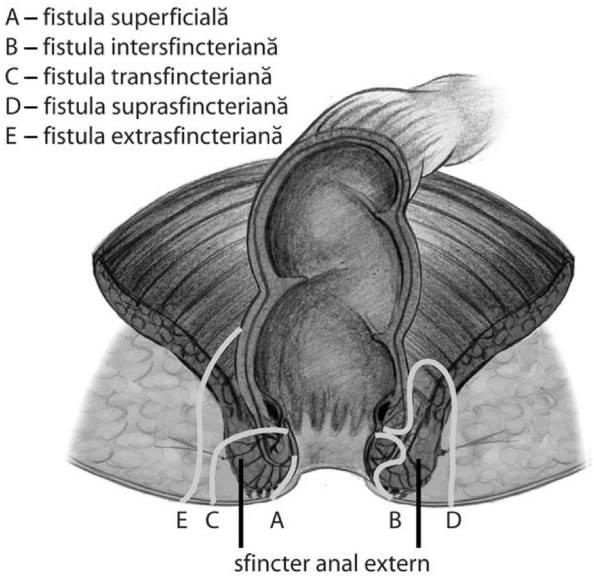


Figura 49.43. Clasificarea fistulelor perianale.

- *Fistulele superficiale (subcutaneomucoase)* – dezvoltate în vecinătatea pielii sau a liniei mucocutanate înăuntrul sfincterului intern – întâlnite rar, la 10 % din cazuri.
- *Fistulele intersfincteriene* – tipul cel mai frecvent întâlnit (peste 70% din cazuri), se dezvoltă de la nivelul criptelor anale, continuă în planul intersfincterian între fascicolul subcutanat al sfincterului extern şi porțiunea inferioară a sfincterului intern. Uneori, traiectul fistulos poate urca către peretele rectal deschizându-se în ampula rectală.
- *Fistulele transsfincteriene* – traversează sfincterele intern şi extern la nivelul 1/3 superioare a lor, intrând în fosa ischiorectală în drumul lor către tegumente; cuprind cca. 5% din cazuri. Atunci când pasajul prin sfincteri se face în porțiunea lor inferioară intervenția terapeutică este simplă dar atunci când pasajul se face prin porțiunea superioară a muşchilor sfincteri intervenția poate fi mult mai dificilă, ca şi în cazul în care există o extensie înaltă la nivelul fosei ischiorectale, caz în care traiectul poate avea forma literei T.
- *Fistulele suprasfincteriene* – se dezvoltă în afara aparatului sfincterian fără depăşirea planului

ridicătorilor anali, traiectul lor urcând inițial în planul intersfincterian, apoi lateral superior către mușchiul puborectal şi în continuare în jos intrând în fosa ischiorectală pe care o traversează în afara aparatului sfincterian în drumul lor către tegumente; împreună cu fistulele extrasfincteriene costituie 5% din cazuri şi sunt cele mai dificil de tratat, tratamentul chirurgical al fistulei supra-sfincteriene comportând un risc înalt de incontinență. Uneori, pot avea o extensie înaltă pararectală.

- *Fistulele extrasfincteriene* – se dezvoltă în afara aparatului sfincterian cu străpungerea ridicătorilor anali deasupra cărora comunică cu rectul. Traiectul fistulos se află departe de aparatul sfincterian, dar riscul de incontinență postoperatorie este maxim în acest caz, dacă fistula este abordată în maniera obişnuită. Este asociată cu o varietate de cauze, cum ar fi maladia Crohn, cancerul sau traumatismele externe sau interne (de exemplu penetrația rectală a unui os de peşte). Întrucât presiunea crescută intrarectală va determina intrarea permanentă a mucusului şi fecalelor prin orificiul intern, colostomia temporară este obligatorie în această situație.

În raport cu dispoziția fistulelor pe orizontală, Goodsall [322] a stabilit o regulă care poate permite aprecierea traiectului acestora în funcție de situarea topografică a orificiului extern, regulă rămasă şi astăzi extrem de utilă în abordarea lor chirurgicală (fig. 49.44). Împărțind regiunea anală printr-o linie imaginară într-o porțiune anterioară şi o porțiune posterioară, regula postulează:

- Orificiul extern în jumătatea anterioară şi la o distanță radiară de cel mult 4 cm. de orificiul anal – fistulele sunt de obicei rectilinii şi se deschid la nivelul peretelui anal anterior.
- Orificiul extern în jumătatea posterioară şi la o distanță radiară de cel mult 4 cm. de orificiul anal – fistulele au de obicei un traiect curb şi se deschid la nivelul peretelui anal posterior.
- Orificiul extern în jumătatea anterioară sau lateral şi la o distanță radiară mai mare de 4 cm. de orificiul anal – fistulele au de obicei un traiect curb, uneori în potcoavă şi se deschid la nivelul peretelui anal posterior.

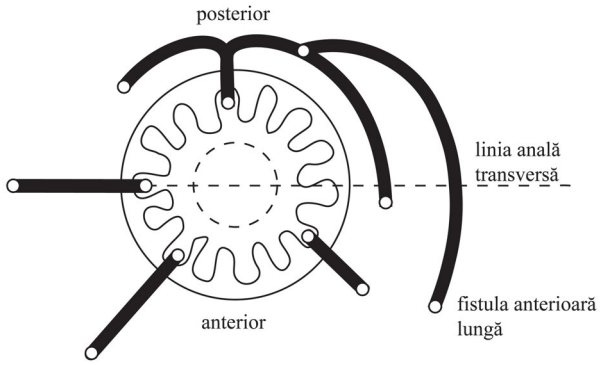


Figura 49.44. Regula lui Goodsall.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Fistulele perianale pot fi *simple*, *bipolare* (un traiect cu două orificii – cutanat sau sinus anal extern şi endolumenal sau sinus anal intern), *complexe* (mai multe traiecte şi orificii) şi *complicate* (când se deschid în organele vecine).

Fistulele aşa-zis „*oarbe*", care au doar un orificiu, fiind dispuse în „fund de sac", sunt de fapt fistule oprite într-un stadiu de evoluție intermediar şi ca atare unul din orificii (de obicei cel intern) devine inaparent, ca urmare a unor microabcese de pe traiectul fistulei care-l pot obstrua temporar, dar el există întotdeauna; nedescoperirea sa duce inexorabil la recidivă [5].

Consecutiv reacțiilor inflamatorii, în jurul şi de-a lungul traiectului fistulos se produc hiperplazie conjunctivă, necroză musculară şi adipoasă care determină procese de scleroză musculară şi sclerolipomatoză sufocantă care vor obstrua porțiuni ale traiectului fistulei dar pe care nu-l pot obstrua în totalitate datorită persistenței unor microabcese latente care prin reactivare vor produce deschiderea lumenului fistulos, astfel încât vindecarea spontană nu este niciodată posibilă.

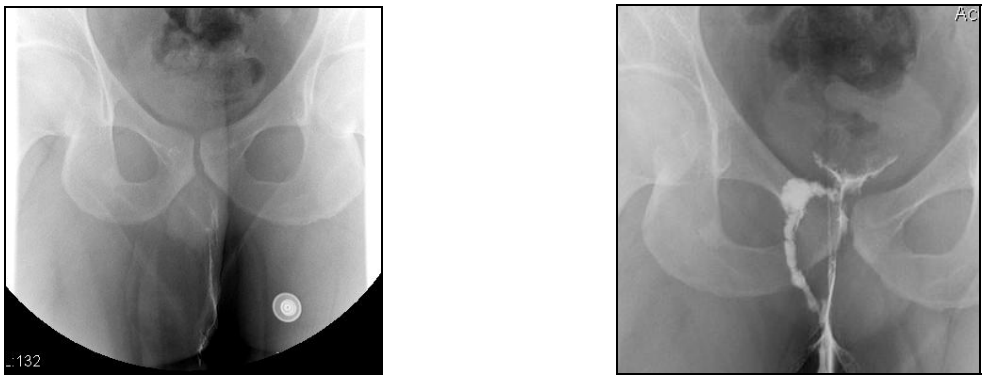
CLINICA

Subiectiv, pacientul acuză tumefierea unei porțiuni a regiunii perianale, însoțită de dureri continue sau intermitente, tenesme, prurit, scurgeri purulente intermitente şi mici hemoragii, simptomatologie care se atenuează sau dispare prin deschiderea orificiului extern şi evacuarea unei cantități reduse de secreție purulentă şi sânge care determină scăderea distensiei zonei respective.

Această simptomatologie se repetă după un interval oarecare.

Obiectiv, la inspecție apare, de cele mai multe ori (dar nu întotdeauna!), orificiul extern ca un mugure cărnos, prin care se scurge o secreție purulentă sanghinolentă, spontan sau prin exprimarea traiectului care la palpare se simte ca o zonă indurată datorită modificărilor sclerolipomatoase perifistulare. Orificiul intern poate fi evidențiat la examenul anuscopic, ca o depresiune mărginită de țesut de granulație, fie direct, fie prin injectare de aer sau albastru de metil, manevră utilă şi intraoperator pentru a evidenția traiectul fistulos. Evidențierea orificiului intern poate ajuta la aprecierea traiectului şi lungimii fistulei.

În cazul fistulelor complexe sau complicate se vor practica fistulografia (fig. 49.45), ecografia transanală sau examenul IRM.



a b

Figura 49.45. Fistulă perianală intersfincteriană (a) şi extrasfincteriană (b).

FORME CLINICE PARTICULARE

Sunt important de recunoscut întrucât reclamă o abordare terapeutică particulară:

- *Fistulele în potcoavă* – sunt rezultatul dezvoltării în planul circumferențial al unei fistule transsfincteriene care penetrează sfincterul extern, de regulă posterior de orificiul anal extinzându-se la nivelul ambelor fose ischiorectale realizând deci o comunicare între acestea.
- *Fistulele intramurale ano-rectale* – sunt dezvoltate de la cripta de origine, intramural, până la un orificiu situat superior la nivelul peretelui rectal; necesită abord transano-rectal.
- *Fistulele recidivante* – nu reprezintă de fapt o formă clinică particulară ci sunt mai mult rezultatul unor deficiențe de indicație operatorie sau de tehnică chirurgicală; importanța lor rezidă în faptul că impun reintervenții adesea extrem de dificile şi cu riscuri mult mai mari.
- *Fistulele din boala Crohn* – tratamentul acestor fistule trebuie să urmeze tratamentului afecțiunii de bază, abordul inițial chirurgical fiind urmat inexorabil de eşec.
- *Fistulele tuberculoase* – impun asocierea tratamentului tuberculostatic general.

TRATAMENTUL

Nu există tratament medical eficient al fistulelor perianale, astfel încât tratamentul de elecție este exclusiv chirurgical şi urmăreşte exereza traiectului fistulos principal, împreună cu toate ramificațiile sale şi asigurarea unui drenaj corect al plăgii operatorii, tehnică eficientă la 85–95 % din fistulele primare.

Antibioticoterapia prescrisă uneori în perioadele de reîncălzire ale fistulei este sortită eşecului şi favorizează evoluția torpidă care va conduce la agravarea procesului de liposcleroză care va îngreuna şi complica inevitabil actul chirurgical.

Succesul intervenției constă în recunoaşterea şi extirparea orificiului intern şi respectarea integrității funcționale a aparatului sfincterian. Momentul optim operator este reprezentat de faza de stabilizare a fisurii, în afara fenomenelor inflamatorii active, situată în jurul a 5–6 luni de la ultimul episod activ.

O intervenție în cursul unei inflamații active comportă riscul difuziunii septice locale extensive şi împiedică procesul de cicatrizare postoperator [5, 6].

Preoperator este important de a se evalua continența sfincteriană, de a se evidenția orificiul primar, intern al fistulei şi a se aprecia, prin metode paraclinice şi prin colorarea traiectului fistulos cu albastru de metil, topografia acestuia.

Atunci când este necesar, sfincterotomia unilaterală internă şi chiar externă pot contribui la obținerea unor rezultate favorabile întrucât acest gest facilitează buna vizibilitate asupra traiectului fistulos şi uşurează drenajul [323].

Principiile generale ale tratamentului chirurgical sunt similare tuturor categoriilor de fistule cu excepția a celor extrasfincteriene care necesită un abord dificil, dependent de situația extensiei şi asocierea diversiei fecale temporare.

Metodele operatorii sunt diverse, întrucât nu există un procedeu după care să nu survină recidive [5, 6]:

- *excizia traiectului fistulos cu secționarea sfincterului parțial sau total*;

Această metodă se adresează fistulelor care interesează întotdeauna sfincterul (în fapt, majoritatea acestora), astfel încât secționarea acestuia devine obligatorie pentru a se putea asigura un drenaj corect şi eficient.

Oponenții acestei metode (Aminev [324], Cabanié [325]) recomandă sutura imediată a sfincterelor pentru a preveni incontinența. Majoritatea autorilor apreciază însă sfincterotomia ca fiind absolut necesară pentru un drenaj corect şi consideră că de fapt riscul incontinenței este foarte redus în condițiile respectării regulii sfincterotomiei numai unilaterale, care, datorită inervației simultane a celor a celor două jumătăți musculare, ar permite o contractură eficientă după cicatrizare [5, 6, 321, 326, 327].

Sfincterotomia parțială pentru fistulele joase nu comportă risc de incontinență. Pentru celelalte categorii de fistule, la care totuşi riscul incontinenței este real, se va ține seama întotdeauna ca sfincterotomia să nu fie niciodată bilaterală, să fie perpendiculară pe fibrele musculare (radiară) şi cât mai limitată în adâncime.

- *excizia traiectului fistulos fără a secționa sfincterul;*

Principiul acestei intervenții este efectuarea fistulectomiei prin tunelizare intersfincteriană, respectând astfel fibrele musculare cât mai mult posibil, cu extirparea orificiului intern şi plastia de mucoasă la acest nivel. Această intervenție se adresează îndeosebi fistulelor superficiale subcutaneomucoase şi a celor anale joase. Prezintă un risc ridicat de recidivă [328].

- *secționarea lentă a sfincterului cu drenaj continuu*;

Indicată îndeosebi în fistulele bilaterale şi care reclamă sfincterotomia dublă concomitentă, metoda presupune secționarea lentă a sfincterului cu ajutorul unei anse metalice, sintetice sau de cauciuc trecută prin cele două orificii şi legată pe tegumente, unde, cu ajutorul unei baghete se realizează o constricție progresivă ischemiantă a țesuturilor cuprinse în ansă, inclusiv a sfincterelor, care, realizându-se lent şi progresiv (6–12 săptămâni), asigură atât secționarea progresivă tisulară, cu cicatrizare consecutivă progresivă, cât şi drenajul eficient [6, 200].

În ceea ce priveşte fistulotomia *versus* fistulectomia, prima atitudine pare a fi suficientă pentru majoritatea fistulelor întâlnite în practică (superficiale, intersfincteriene, transsfincteriene joase) [6, 200, 329]. Fistulotomia se practică după introducerea unui stilet butonat în traiectul fistulos până dincolo de orificiul intern, prin deschiderea pe acest ghid a pielii din jurul orificiului extern, a țesutului subcutanat şi secționarea sfincterului intern, astfel întregul tract fibros va fi expus. În porțiunea inferioară a anusului, ambii sfincteri pot fi secționați perpendicular pe fibrele musculare fără a influența în acest fel continența. Apoi, traiectul fistulos va fi chiuretat în scopul îndepărtării țesutului de granulație.

Fistulele subcutanate (subcutaneomucoase) şi uneori fistulele intersfincteriene (transfincteriene joase), care reprezintă de fapt majoritatea fistulelor întâlnite în practică pot fi abordate în ambulator (fig. 49.46).

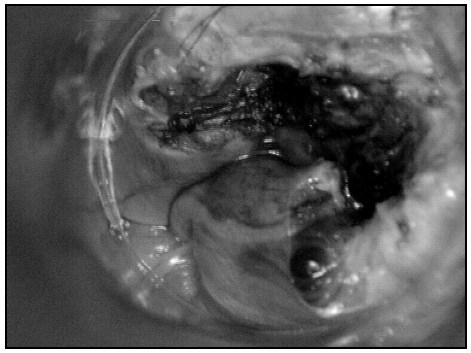


Figura 49.46. Fistulotomie simplă cu distrugerea traiectului prin fulgurație cu radiofrecvență şi lăsarea sa *à plat*.

Fistulectomia completă determină formarea unei plăgi postoperatorii largi şi care necesită o lungă perioadă pentru refacere şi nu pare a oferi o şansă mai redusă de recidivă [6, 200, 330, 331].

Dacă ţesutul pare suspect va fi supus examenului histopatologic.

În cazul fistulelor complexe şi a celor transsfincteriene înalte, suprasfincteriene şi extrasfincteriene, a fistulelor recurente după fistulectomie, a fistulelor anterioare la femeie, la pacienţii cu boală Crohn sau imunosupresaţi precum şi în cazul pacienţilor cu presiune scăzută sfincteriană preoperatorie, singular sau în combinaţie cu fistulotomia, se va monta prin traiectul fistulos un drenaj seton din benzi de tifon sau material sintetic (cauciuc, mătase), în vederea secţionării lente a ţesuturilor şi a sfincterelor în maniera prezentată mai sus, această manevră permiţând pe de o parte drenajul şi pe de altă parte favorizând fibroza reparatorie [332–336].

Distrugerea traiectului prin radiofrecvenţă permite aprecierea distrucţiei canalului fistulos prin palpare (întrucât utilizarea corectă a radiofrecvenţei nu produce escare care ar putea împiedica o apreciere corectă), plaga rezultată trebuind să fie suplă, de consistenţa grăsimii, radiofrecvenţa oferind totodată posibilitatea completării la nevoie a procedurii, în altă sesiune, fără probleme deosebite, pentru a îndepărta orice risc sfincterian [337].

Fistula în potcoavă va fi abordată într-o şedinţă sau în 2–3 sesiuni, dat fiind că deschiderea concomitentă a ambelor fose ischiorectale comportă riscul lezării sfincteriene bilaterale şi a nervilor anali.

Fistulele recidivante ridică probleme terapeutice deosebite. Producerea recidivelor poate fi uneori consecinţa omiterii involuntare a unor traiecte fistuloase anfractuoase şi lungi şi deci greu de extirpat şi care astfel au scăpat intervenţiei anterioare dar cel mai adesea se datorează unei tehnici chirurgicale deficitare în sensul abordării insuficiente a traiectului fistulos în scopul evitării sfincterotomiei cât şi nerespectării intervalului de 5–6 luni necesar maturării inflamaţiei acute [6, 200].

Cercetările recente în biotehnologie au condus la descoperirea unor noi materiale tisular adezive, astfel încât în ultima vreme a luat amploare tratamentul prin injectare transfistuloasă cu **fibrin glue** în fistula perianală, cu rezultate bune în peste 60% din cazuri şi care, dat fiind natura minim invazivă, a determinat scăderea marcată a morbidităţii postintervenţie [338–340]. Fibrin glue (Tissucol) este compusă din derivaţi proteici plasmatici (fibrinogen uman, plasmafibronectină), factor VIII, plasminogen, care împreună formează pulberea liofilizată Tissucol, aprotinină, trombină umană, clorură de calciu şi excipienţi (apă distilată), constituind kitul pentru reconstrucţie care se aplică cu ajutorul a două seringi conectate în paralel (duploject). Prima seringă va conţine după preparare Tissucol şi aprotinină, iar a doua seringă trombină liofilizată şi clorură de calciu.

Combinarea conţinutului celor două seringi în părţi egale prin intermediul duploject-ului determină formarea instantanee a fibrinei solide care produce adeziunea ţesuturilor şi în consecinţă desfiinţarea traiectului fistulos (fig. 49.47 a–c).

a b c

Figura 49.47 a. Traiectul fistulos electrofulgurat, b. injectarea de Fibrin glue, c. aspect final.

În scopul de a scurta perioada de cicatrizare şi de a asigura o continenţă adecvată, în cazul fistulelor transsfincteriene înalte si a celor complexe sunt recomandate în aceeaşi sesiune operatorie, odată cu fistulectomia, procedee reconstructive, de tipul lambourilor musculo-cutane sau cutanate alunecate.

COMPLICAŢIILE ŞI SECHELELE CHIRURGIEI FISTULELOR PERIANALE

Complicaţiile şi sechelele redutabile pe care le presupun intervenţiile chirurgicale clasice în fistulele perianale, mai ales în ceea ce priveşte riscul important şi inacceptabil al incontinenţei anale, dar şi în cazul stenozelor, al cicatrizării vicioase, a suferinţelor penibile şi îndelungate postoperatorii au determinat o continuă preocupare în descoperirea unor metode alternative care sa fie lipsite de aceste inconveniente.

Intervenţiile care presupun deschiderea/extirparea traiectului fistulos par a fi utilizate astăzi din ce în ce mai puţin datorită riscului incontinenţei apreciat la peste 17% din cazuri [324] şi rezervat din ce în ce mai mult fistulelor superficiale.

Utilizarea setoanelor pentru sfincterotomia lentă este efectivă în mai puţin de 70% din cazuri, provoacă incontinenţa minoră în 36% din cazuri şi incontinenţă majoră în circa 12% din cazuri şi presupune un disconfort important şi prelungit pentru pacient [333].

Dintre intervenţiile chirurgicale clasice pare astăzi a câştiga din ce în ce mai mult teren utilizarea lamboului mucos alunecat endoanal, după suturarea şi desfiinţarea orificiului intern prin fixare la straturile parietale (submucoasă, sfincteri), decolându-se un lambou mucos disecat în amonte de vechiul orificiu şi surarea acestuia ca un capac în aval de orificiu, pentru a-l acoperi şi a consolida închiderea lui; traiectul fistulos este abandonat şi se va drena prin orificiul extern lăsat deschis. Deşi rata de recidivă este notată la circa 36–45% din cazuri, lipsa oricăror complicaţii notabile îl recomandă a fi încercat înainte de a se hotărî o intervenţie delabrantă [404, 405].

De dată recentă, în arsenalul terapeutic al fistulelor perianale a intrat un procedeu care se pretinde revoluţionar: plombajul traiectului fistulos (*fistula anal plug*) cu un dop de colagen bioresorbabil steril obţinut din submucoasă de intestin subţire de porc (*Surgisis*^{R} – *Cook*^{R} *SIS tehnology*), capabil de vindecare în 83–88 % din cazuri, cu o rată extrem de scăzută de sepsis şi aproape lipsit de complicaţii şi sechele [406–408].

Fistula plug reprezintă de fapt o versiune avansată şi îmbunătăţită a utilizării *Fibrin glue*, a cărei rată mare de insucces s-ar datora imposibilităţii realizării etanşeităţii complete a orificiului intern şi a menţinerii adezivului biologic în traiectul fistulos în contextul existenţei naturale a unei mari presiuni intrarectale, dopul de fibrină fiind expulzat din acest motiv înainte de a se putea petrece vindecarea.

Dopul de colagen bioresorbabil este fixat de această dată la nivelul orificiului intern al fistulei printr-o tehnică specială de sutură, sutură care, în acelaşi timp, realizează şi etanşarea orificiului fistulos intern, oprind în acest fel contaminarea continuă responsabilă în principal de menţinerea supuraţiei. Astfel, fistula se va vindeca prin cicatrizare dinspre interior spre în afară, orificiul extern fiind lăsat deschis pentru drenaj (fig. 49.48).

Plombajul este realizat dintr-un material resorbabil sofisticat care se constituie într-un eşafodaj pe care colagenul pacientului se va depozita şi va determina pe mai departe închiderea şi deci vindecarea fistulei.

Această metodă are avantaje majore: este practicată fără nici o secţiune a ţesuturilor, ceea ce înseamnă că nu presupune plagă sau cicatrice postoperatorie şi, în consecinţă, nici durere; poate fi uneori practicată sub anestezie locală; poate fi aplicată cu succes fistulelor înalte fără a mai fi necesară colostomia; nu comportă nici un risc de incontinenţă sau deformitate postoperatorie; spre deosebire de procedeele chirurgicale deschise, nu necesită spitalizare decât cel mult pentru 24 de ore; rata de succes este cea mai înaltă dintre toate metodele descrise până în prezent, în condiţiile celui mai mic grad de risc [406–409].

Experienţa personală, modestă, de numai 4 cazuri, nu permite aprecieri pertinente, deşi în toate cazurile pacienţii s-au vindecat.

Datele din literatură par însă promiţătoare, ceea ce a condus la extinderea utilizării colagenului intestinal porcin şi la fistulele ano-vaginale, protezarea herniilor inghinale, paraesofagiene şi a defectelor parietale abdominale, în urologie şi chirurgie plastică etc.

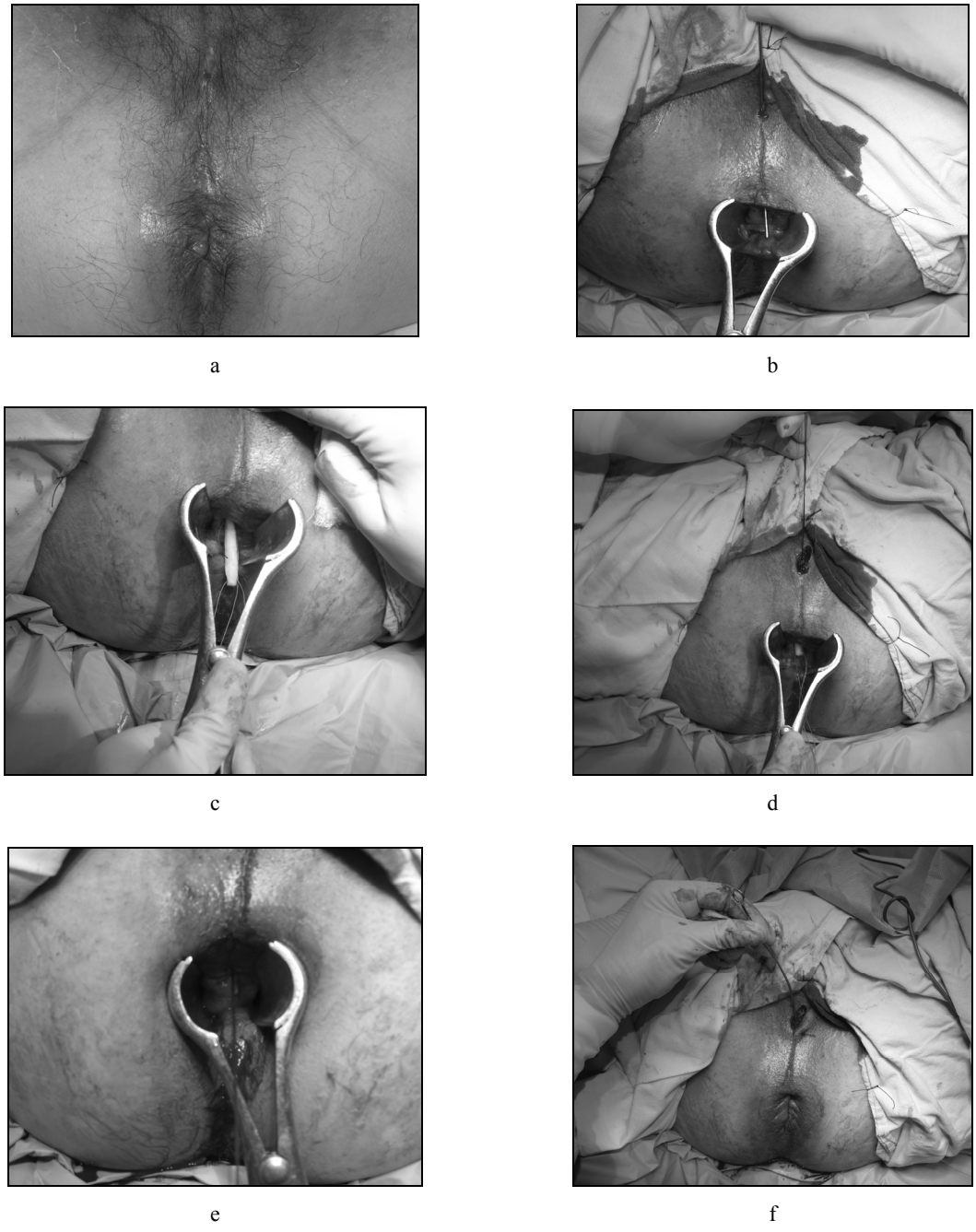


Figura 49.48. Fistulă transsfincteriană înaltă (a), aspect după cateterizarea fistulei (b), plombajul cu colagen (c, d), orificiul intern suturat (e), aspectul final (f).

Dacă dintre complicațiile posibile ale intervențiilor de cură a fistulelor perianale nu menționăm decât *incontinența* şi *cicatrizarea vicioasă*, considerăm că este suficient pentru a justifica necesitatea unei indicații judicioase şi a unei tehnici ireproşabile [5, 6, 200].

Incontinența anală, complicație totuşi rară în condițiile unor indicații şi a unei tehnici operatorii corecte, poate apare în cazul nerespectării principiilor de tehnică chirurgicală amintite mai sus. Cicatrizările vicioase, mai mult supuse hazardului, pot determina, dincolo de aspectul inestetic, fie *stenoze postoperatorii* ale canalului anal, fie mai ales, prin înglobarea orificiului anal în procesul cicatricial, incontinența anală, prin împiedicarea închiderii acestuia sau a perturbării contracției sfincteriene.

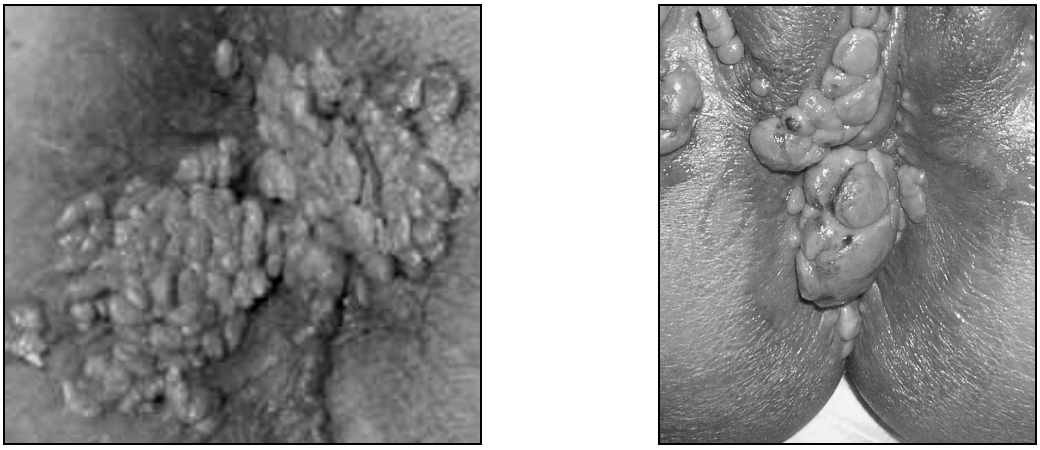


Figura 49.49. Condilomatoză ano-perianală.

ALTE AFECȚIUNI NETUMORALE ANO-PERIANALE

CONDILOMATOZA PERIANALĂ

Este o leziune tegumentară de etiologie virală (virusul papiloma uman) caracterizată prin apariția periano-genitală de excrescențe uneori singulare (condiloamele anale) sau reunite în ciorchine (papilomul anal), de culoare alb-cenuşie, polipoide sau sesile, de consistență moale, indolore, similare negilor (fig. 49.49).

Leziunile pot apare atât pe piele cât şi pe mucoase şi au o transmitere venerianã. Există peste 70 serotipuri de virus papiloma. Tipurile 6, 11, 42 sunt asociate frecvent cu condiloamele [341].

La populația activă sexual, virusul papiloma infectează în jur de 50 % din persoane; o dată infecția apărută, ea cuprinde întreaga regiune anogenitală [342].

Condilomatoza nu apare decât la o parte din cei infestați, dar o dată apărută, tendința este relativ rapidă de creştere tumorală, leziunile invadând canalul anal, vaginul, colul şi perineul şi putând căpăta dimensiuni apreciabile [5, 6].

Evoluează cu suprainfectări, secreții fetide, obstrucții anogenitale, sângerări şi comportă risc ridicat de transformare malignă (cancer de vagin, col uterin şi anal). De aici rezultă obligativitatea tratamentului (după completarea investigațiilor cu examinare anorectală, colposcopie şi test Papanicolau) [343–345].

Este recomandabil a se practica înainte de tratament o biopsie din leziunile verucoase şi teste serologice pentru sifilis, având în vedere calea de transmitere comună, cât şi similaritatea leziunilor în unele cazuri [346].

Pentru o bună vizibilitate a leziunilor, acestea pot fi badijonate 3–5 minute cu soluție de acid acetic 3–5 %, țesutul anormal condilomatos virând către alb, fiind astfel bine distins față de țesuturile normale din jur, acest test ajutând, alături de anuscopie şi colposcopie şi la verificarea postterapeutică.

Au fost propuse o multitudine de metode terapeutice, fiecare dintre ele având, din păcate însă, un procent însemnat de recidive:

- Podofilox (Condilox) 0,5 % – cu vindecare în jurul a 60 % din cazuri [347];
- Acid tricloracetic local – cu eficacitate în doar 70 % din cazuri [5];
- Interferon + Fluorouracil – cu dispariția leziunilor în 50 % din cazuri [348, 349];
- Laser – cu vindecare în 60 % din cazuri [350, 351];
- Criochirurgie – cu rezolvarea leziunilor în 50 % din cazuri [352];
- Radiofrecvență cu succes în 80-94 % din cazuri [353];
- Infraredcoagulare – cu succes în 80-90 % din cazuri [354];
- Intervenția chirurgicală – 90 % din cazuri [355].

Indiferent de modalitatea de tratament aplicat, se impune verificarea postterapeutică a extirpării tuturor leziunilor (inspecție, anuscopie, colposcopie)

cu grijă deosebită dat fiind posibilitatea reinoculării prin instrumentele folosite.

Reinocularea este o posibilitate şi cu prilejul actelor sexuale viitoare, lucru dovedit pe homosexuali, care au un risc de peste 50 ori mai mare de recidivă (ca şi de cancer de canal anal) [356].

Se pare că cea mai eficientă metodă este infraredcoagularea, rezervată leziunilor mici, fiind metoda cu cele mai bune rezultate în contextul celei mai reduse agresivităţi, metodă care permite fără nici o problemă reluarea tratamentului în caz de o recidivă oricând posibilă.

Am tratat ambulator 14 cazuri de condilomatoză, 12 prin infraredcoagulare şi 2 prin radiofrecvenţă, opţiunea pentru una sau alta dintre metode ţinând de accesibilitatea la aparatură (radiofrecvenţa fiind o achiziţie mai recentă). Din cele 14 cazuri au prezentat recidive 2, având deci o eficacitate de 87 %, încadrabilă în clasele din literatură.

Fototermocoagularea s-a efectuat sub anestezie locală cu lidocaină 1 %, în mai multe sesiuni (de regulă 4), efectuând şedinţe în care era cuprins un cadran, cu pauze de 3–4 săptămâni pentru o cicatrizare adecvată şi o şedinţă de control la o lună pentru eventualele mici retuşuri.

Unitatea a fost setată la 2 secunde, efectuând câte 2–3 aplicaţii în acelaşi loc, până când leziunile căpătau un aspect caracteristic de escară albă.

Radiofrecvenţa a fost folosită în maniera exciziei (cu ajutorul unei anse mici), fulguraţie şi coagulare cu electrodul bilă, în acelaşi ritm ca în cazul infraredcoagulării.

Cele două metode reprezintă, deci, în opinia noastră, procedeele de elecţie în tratarea acestor leziuni.

Intervenţia chirurgicală este rezervată condilomatozelor mari şi gigante. În leziunile descoperite recent, cele mai bune rezultate le au infraredcoagularea şi radiofrecvenţa.

INCONTINENŢA ANALĂ

Incontinenţa reprezintă una dintre cele mai infirmizante condiţii din întreaga patologie umană, având consecinţe din cele mai serioase, fizice şi psihice, sociale şi familiale.

Reprezintă tulburarea gravă a funcţionării controlului sfincterian anal, ceea ce determină pierderi involuntare de gaze şi/sau materii fecale. Suferinţa este invalidantă şi ridică probleme extrem de dificile în ceea ce priveşte recuperarea bolnavilor.

Incontinenţa anală poate fi *parţială* (pentru gaze şi materii fecale lichide) şi *completă* sau *totală* (şi pentru materii fecale solide) [5].

Este important de a face diferenţierea între disfuncţionalităţile *minore* ale continenţei şi pierderea *gravă* a acesteia, situaţie în care se produc alterări severe ale calităţii normale a vieţii. Grade minore ale incontinenţei anale, definite ca pierderi involuntare ocazionale, în general mici cantitative, de fecale solide şi/sau lichide sau gaze sau numai senzaţie iminentă/urgentă de defecaţie, se întâlnesc mai ales la persoane vârstnice şi, în general la pacienţi la care aceste probleme pot fi uşor corectate printr-un regim alimentar adecvat şi o medicaţie care modifică consistenţa fecalelor, aceste situaţii fiind încadrate în aşa-numita *incontinenţă idiopatică* [357].

Incontinenţa majoră se caracterizează prin pierderi anale involuntare frecvente sau chiar permanente de fecale formate, disfuncţionalitate care necesită o terapie susţinută şi energică şi care de regulă este o afecţiune *dobândită* (posttraumatism obstretical, postoperator, secundar unor afecţiuni neurologice etc.) [358].

Incontinenţa, atât cea parţială cât şi cea totală poate fi *tranzitorie*, temporară sau *persistentă*, permanentă [5].

Este, de asemenea, important de a se diferenţia *incontinenţa adevărată* de alte situaţii care pot asocia pierderi de fecale şi gaze, în general minore, cuprinse în noţiunea de *falsă incontinenţă*, cum ar fi hemoroizii procidenţi, mariştele voluminoase, fistulele perianale, prolapsul rectal, igiena deficitară şi a căror rezolvare terapeutică conduce la dispariţia incontinenţei. Şi în alte alte condiţii se poate întâlni un control modest al continenţei: boli inflamatorii colonice cronice (Crohn, colita ulcerativă, colita amoebiană, în care incontinenţa este asociată cu diareea), parazitoze, intoxicaţii, abuz de laxative. Incontinenţa anală adevărată, care presupune lipsa controlului sfincterian mai trebuie în sfârşit diferenţiată de

defecația iminentă (urgentă), care poate fi relaționată cu alte probleme medicale decât tulburări sfincteriene anale [358, 359].

Este dificil de apreciat adevărata incidență a incontinenței anale, dat fiind că ea nu este declarată, în general, decât de cel mult 20% din pacienți (Johanson şi Lafferty) [360]. Se apreciază însă că cel puțin 5% din populație suferă de aceste probleme, din care 30% sunt vârstnici, iar 60% sunt femei, la sexul feminin în general incidența incontinenței fiind de 8 ori mai mare decât la bărbat, din cauza incidenței mari a rupturilor sfincteriene post-obstreticale.

ETIOPATOGENIE

Sunt descrişi mai mulți factori etiologici ai incontinenței anale, care singulari sau în asociere determină inabilitatea de a controla emisia de materii fecale şi gaze, afectând fie sensibilitatea, fie arcul reflex, fie funcția complexului mecanism al continenței, putând, din acest punct de vedere, să împărțim incontinența în [5, 61]:

- *Incontinența de origine mucoasă* – care apare datorită pierderii sensibilității mucoasei scuamoase ca urmare distrugerii sau remanierii acesteia în urma diverselor procese patologice locale (îndeosebi supurații) sau ca urmare a extirpării chirurgicale a acesteia (rezecții rectale cu jupuirea mucoasei, operația Whitehead etc.), astfel contenția reflexă fiind compromisă.
- *Incontinența de origine musculară* – care apare datorită distrugerii de diverse grade a aparatului sfincterian, traumatice (accidente, traumatisme obstetricale), chirurgicale (dilatații anale brutale, sfincterotomii accidentale, sfincterotomii bilaterale), inflamatorii (miopatii) sau distrofice (degenerescența parțială sfincteriană a bătrânilor).
- *Incontinența de origine neurologică* – care apare ca urmare a afectării arcului reflex sau a centrilor cerebrali, fie datorită unor suferințe neurologice de tipul abnormalităților congenitale (spina bifida, meningomielocel), a tumorilor, mielitelor, hemiparezelor, paraplegiilor, sindroamelor pseudobulbare, fie prin lezarea directă a nervilor posttraumatic sau postchirurgical (de exemplu, secționarea nervilor anali în cursul abordării largi a foselor ischiorectale

Continența este rezultatul funcționării aparatului sfincterian alcătuit din muşchiul sfincter intern (neted) şi cel extern (striat), al muşchiului puborectal şi a păturii musculare netede a colonului şi rectului, sub comanda unui act reflex vegetativ şi somatic încheiat în măduva sacrată ($\mathbf{S}_2 - \mathbf{S}_2$), dar supusă şi controlului cerebral conştient al centrilor encefalici [5, 362].

În mod normal, rectul este gol. Când bolul fecal ajunge în rect, acesta se destinde, stimulând receptorii de distensie, ceea ce determină reflex, prin intermediul sistemului autonom parasimpatic, relaxarea sfincterului anal intern şi, în acelaşi timp, contracția sfincterului extern. Ca urmare, fecalele ajung în contact cu mucoasa porțiunii superioare a canalului anal extrem de bogată în receptori senzitivi de presiune, mai ales în regiunea valvulelor, receptori care sesizează natura gazoasă, lichidă sau solidă a acestora, declanşând reflexul de defecație. Afecțiunile care determină scăderea sensibilității mucoasei de la acest nivel sau a capacității acesteia de a sesiza natura fecalelor vor determina deci incontinența de origine mucoasă.

Dacă în acest moment evacuarea fecalelor nu este oportună, se produce, prin intermediul sistemului autonom simpatic, o inhibiție a musculaturii netede rectale, care, alături de contracția voluntară a sfincterului extern şi a muşchiului puborectal determină împingerea bolului fecal înapoi în ampula rectală (răspunsul inhibitor ano-rectal). Scăderea complianței rezervorului rectal este asociată cu senzația de defecație iminentă/ urgentă şi cu incontinența anală.

Contracția muşchiului puborectal şi îndeosebi a fasciculelor mediale (pubococcidiene) produce închiderea unghiului ano-rectal prin împingerea rectului înainte şi a canalului anal împreună cu corpul tendinos al perineului înapoi, menținând astfel bolul fecal deasupra sfincterului intern până ce acesta redevine contractat. Lezarea postobstetricală a suportului perineal sau/şi a sfincterului intern determină incontinența de origine musculară. Acest tip de incontinență se poate produce în toate situațiile în care oricare din componentele aparatului neuro-muscular sunt lezate.

În cazul în care defecaţia este oportună, se produce relaxarea voluntară a sfincterului extern şi a muşchiului puborectal, unghiul ano-rectal se deschide şi fecalele sunt exonerate în exterior.

DIAGNOSTIC

Orientarea diagnostică este dată de simpla anamneză, efectuată cu grija menajării pacientului care percepe această afecţiune ca pe o situaţie extrem de jenantă şi care îi determină un adevărat handicap cu repercusiuni serioase asupra vieţii sale familiale şi sociale.

Incontinenţa poate fi *permanentă* sau *tranzitorie*, manifestată doar în episodic în pusee diareice sau în stări emoţionale. Incontinenţa poate fi, de asemenea, *parţială*, numai pentru gaze (**gradul I**), sau pentru gaze şi materii fecale lichide (**gradul II**), în cea de-a doua situaţie fiind de regulă însoţită de dermatite perianale asociate pierderilor lichide insesizabile care determină macerarea tegumentelor, sau *totală*, când se pierd necontrolat şi fecalele solide (**gradul III**). Determinarea severităţii incontinenţei are o foarte mare importanţă, întrucât formele uşoare şi medii pot răspunde adecvat la o terapie non-operatorie cum ar fi dietă, medicaţie constipantă, exerciţii sfincteriene etc. [363].

Se vor reţine din anamneză date asupra vârstei pacienţilor, a tranzitului intestinal şi a consistenţei fecalelor, a debutului afecţiunii, a posibilităţii efectuării defecaţiilor voluntare, a antecedentelor chirurgicale anale (intervenţii pentru boală hemoroidală, fisură anală, supuraţii etc.) sau obstetricale (numărul naşterilor, travalii prelungite, aplicaţii de forceps, epiziotomii etc.), asupra duratei, a consistenţei fecalelor pierdute, a frecvenţei sau caracterului intermitent al manifestărilor şi a unor posibili factori asociaţi cum ar fi obiceiurile alimentare sau medicaţie laxativă.

Simpla inspecţie a regiunii perianale şi anale poate orienta diagnosticul în prezenţa hemoroizilor, a fisurii anale, a mariştelor, a fistulelor perianale sau a cicatricilor postoperatorii sau post perineotomie, a vizualizării pierderilor de fecale.

Cea mai importantă examinare este tuşeul rectal, care aduce informaţii esenţiale asupra lungimii şi integrităţii canalului anal şi a sfincterelor în special, a tonusului sfincterian, a sensibilităţii peretelui anal la presiune, a prezenţei prolapsului, a reacţiei muşchiului puborectal şi a sfincterelor la efortul de strângere sau la efortul de tuse sau manevra Valsalva, a integrităţii septului rectovaginal sau a centrului tendinos al perineului la femeie [5].

În funcţie de experienţa examinatorului, gradul de rezistenţă la introducerea indexului şi presiunea circumferenţială sau parcelară percepute pot ajuta la încadrarea într-o scară de gravitate a incontinenţei anale [5]:

- *Uşoară* – tuşeul se face mai uşor decât obişnuit dar contracţia voluntară poate fi sesizată cert
- *Medie* – contracţia voluntară nu se mai produce dar deplisarea anusului este urmată de repliarea sa spontană
- *Gravă* – după deplisare anusul rămâne beant
- *Severă* – anusul este în permanenţă beant, cu atonie completă.

De asemenea, tuşeul rectal poate informa asupra unor cicatrici postoperatorii, a rupturilor sfincteriene, a tonicităţii ridicătorului anal sau a centrului perinal.

Examinarea anuscopică permite în continuare decelarea inflamaţiei mucoasei sau a unor leziuni asociate.

Examinarea clinică este suficientă pentru a pune un diagnostic corect. Pentru a obţine însă toate datele necesare unei atitudini terapeutice adecvate, în special pentru alegerea celei mai adecvate intervenţii reconstructive sfincteriene, sunt necesare o serie de examinări suplimentare:

- **Rectocolonoscopia** – care permite decelarea unor eventuale tumori, a colopatiilor cronice, a prolapsului rectal, ulcerului solitar de rect etc. [364].
- **Irigografia şi defecografia** – evidenţiază unghiul ano-rectal şi aduce informaţii asupra tonicităţii muşchiului puborectal şi a impactului fecalelor asupra canalului anal [365].
- **Electromiografia sfincterelor** – poate evidenţia natura şi întinderea defectelor sfincteriene.

- **Ecografia endolumenală** – aduce aceleaşi informaţii având o acurateţe mai mare decât electromiografia în alcătuirea unei hărţi a defectelor.
- **Manometria anală, electrosensibilitatea mucosală** şi **latenţa răspunsului motor a nervului ruşinos intern** – pot stabili relaţia între incontinenţă şi deficitul sfincterian, sau problemele neurologice sau combinaţia acestora [364].

TRATAMENT

Tratamentul incontinenţei anale poate fi medical şi chirurgical, la care se adaugă profilaxia acestei redutabile afecţiuni

Profilaxia

Se referă atât la tratamentul constipaţiei cronice şi a dischineziilor joase ale bătrânilor, cât, mai ales, la acurateţea intervenţiilor chirurgicale pe sfera anală pentru hemoroizi, fisuri şi fistule care trebuie executate fără lezarea aparatului sfincterian şi la refacerea imediată şi corectă a rupturilor perineale postpartum.

Complexitatea situaţiilor întâlnite în această regiune şi gravitatea sechelelor rezultate în urma abordării terapeutice eronate a acestora va determina, probabil, şi în ţara noastră, înfiinţarea unei subspecialităţi de chirurgie proctologică care să trateze afecţiunile canalului anal, până acum bagatelizate pe nedrept de către mulţi dintre practicieni.

Tratamentul medical

Nu toţi pacienţii cu incontinenţă anală sunt candidaţi la intervenţii chirurgicale reconstructive. Înaintea indicaţiei operatorii trebuie să ne asigurăm de realitatea gravităţii simptomelor şi dacă tratamentul conservator a fost aplicat corect.

În general, tratamentul medical este indicat în toate situaţiile în care se constată integritatea aparatului sfincterian, la vârstnici, paraplegici, în cazul asocierii cu afecţiuni conexe care determină incontinenţă (prolaps rectal, prolaps hemoroidal etc.) şi la pacienţi cu afecţiuni grave asociate [366]. Tratamentul se aplică în funcţie de tipul şi severitatea simptomelor.

Se indică un regim alimentar constipant, bazat pe agenţi care cresc volumul şi consistenţa materiilor fecale (*bulking agents*) de tipul metilcelulozei (Citrucel) sau psilium (Metamucil, Hydrocil, Fiberal), în condiţiile restricţiei aportului de lichide, regim aplicabil îndeosebi pacienţilor cu incontinenţă pentru gaze şi materii fecale lichide. Preparatele care reduc secreţia şi peristaltismul intestinal (Loperamid, Imodium, Lomotil) produc prin prelungirea duratei tranzitului o resorbţie crescută a apei şi în consecinţă cresc consistenţa fecalelor [367].

Gimnastica sfincteriană, reprezentată de contracţii voluntare timp de 15 min de 2–3 ori pe zi şi electroterapia cu curenţi faradici şi exponenţiali (sesiuni de 15 min, de 3 ori pe săptămână) până la instalarea automatismului funcţional (uneori sunt necesare 7–8 luni de tratament), sub îndrumarea unui kinetoterapeut calificat, pot obţine de multe ori rezultate mulţumitoare, cu condiţia integrităţii aparatului sfincterian, a arcului reflex medular şi a centrilor nervoşi centrali (incontinenţa idiopatică, neurogenă şi posttraumatică) [368]. De viitor par a promite obţinerea *biofeedback*-ului prin distensii controlate ale rectului şi canalului anal care produc relaxări şi contracţii controlate prin care se reeducă sfincterul extern şi musculatura planşeului pelvin să reacţioneze reflex la volume din ce în ce mai reduse ale distensiei provocate de materiile fecale şi, în cazul incontinenţei totale, în aceleaşi condiţii, utilizarea unui stimulator permanent portabil cu curenţi exponenţiali cu electrod intraanal sau senzor intravaginal [369].

Tratamentul chirurgical

Este indicat în cazurile de incontinenţă anală posttraumatică şi postchirurgicală cu simptomatologie suficient de gravă pentru a necesita operaţia. Frecvent, prezentarea la medic în aceste situaţii se face în stadii avansate de boală, atât din cauza instalării progresive şi compensării parţiale vremelnice a deficienţei (care de regulă apare tardiv după actul chirurgical/ obstretical, de obicei odată cu înaintarea în vârstă când planşeul pelvin şi muşchiul puborectal încep natural să se deterioreze), cât şi din cauza pudorii exagerate a pacientului care nu-şi recunoaşte infirmitatea.

De regulă, traumatismul obstetrical are urmări mai puțin grave întrucât nu afectează în mod obişnuit muşchiul puborectal, leziunile comune fiind anterioare şi aparținând numai sficterelor (rupturi sfincteriene anterioare), față de leziunile postchirurgicale, care interesează frecvent zonele laterală şi posterioară a aparatului sfincterian şi, mai ales, muşchiul puborectal. Nu este exclusă însă nici apariția incontinenței totale prin distrucții extinse sfincteriene şi ale planşeului pelvin produse *postpartum* [370].

Au fost descrise mai multe procedee care se aplică în funcție de gradul incontinenței, examenul fizic şi rezultatele examinărilor paraclinice, toate având în comun acelaşi principiu terapeutic: *refacerea cât mai completă a anatomiei normale*.

Sficteroanoplastia

Reprezintă refacerea directă a continuității aparatului sfincterian anal prin sutura capetelor rupte ale sfincterului extern ± intern.

La început reconstrucția directă a rupturilor anale presupunea excizia cicatricei şi apoziția directă a capetelor musculare (Miller, Brown – 1937) [371], procedeu abandonat astăzi datorită procentului mare de recidive datorat dehiscențelor suturilor musculare, produse atât din cauză că boturile sfincteriene nu reprezintă un sprijin suficient de solid pentru sutură, cât şi din cauză că, în cursul disecției, capetele musculare sunt devascularizate şi denervate. În 1950, Blaisdell [372] modifică procedeul în sensul că propune sutura musculară directă dar prin plicaturare, fără a mai îndepărta țesutul cicatricial.

Procedeul standard este cel propus de Parks şi McPartlin în 1971 [373], modificat de Slade în 1977 [374] şi care costă în incizia cicatricei, sutura plicaturată a capetelor musculare şi crearea unui tub de mucoasă destinat a acoperi miorafia. Deşi inițial se practica confecționarea concomitentă a unui anus iliac stâng terminal temporar, astăzi această asociere a fost abandonată, în condițiile pregătirii colonice preoperatorii adecvate.

Există încă controverse în ceea ce priveşte necesitatea reperării şi refacerii separate a sfincterului intern. Deşi o serie de autori recomandă atitudinea reperării şi suturii separate a sfincterului intern, conformă cu ceea ce se cunoaşte despre mecanismul de continență (Abou-Zeid) [375], o serie recentă de studii nu demonstrează nici un beneficiu pe termen lung al reparării complexe separate a sfincterului extern, a celui intern şi a centrului tendinos perineal față de sutura doar a sfincterului extern (Fang, Briel) [376, 377]. Cele mai bune rezultate se pare că se obțin suturând în bloc prin plicaturare cei doi sfincteri, fără o disecție excesivă care ar conduce la devascularizarea şi denervarea capetelor musculare, sutura fiind sprijinită pe țesutul cicatricial secționat dar nu excizat şi acoperită de un lambou mucos. Sutura trebuie să determine reducerea cel puțin la jumătate a circumferinței canalului anal.

Rezultatele sunt mulțumitoare în cca 90% din cazuri şi foarte bune în 65–70% din cazuri (Browning şi Motson, Keighley şi Fielding, Henry) [378–380], toți autorii observând o rată mai mare de succes în incontinențele *postpartum* față de cele postchirurgicale. Eşecul se datorează în principal existenței leziunilor nervilor ruşinoşi şi, secundar, distrucțiilor importante ale aparatului sfincterian, în cel de-al doilea caz fiind propusă **apoziția anterioară de muşchi ridicător anal** (Osterberg) [381].

Anoplastia retroanală

Se admite că unghiul ascuțit dintre rect şi canalul anal determinat de acțiunea muşchiului puborectal este esențial în continență. Pe această considerație s-a propus (îndeosebi în incontinența idiopatică asociată adesea cu descensul perineal şi cu un unghi ano-rectal obtuz) de către Parks în 1975 [382], un procedeu menit a reface unghiul ascuțit normal ano-rectal prin plicaturarea muşchilor iliococcigian, pubococcigian, puborectal şi a sfincterului extern prin abord retroanal. Acest procedeu, după Parks ar avea rezultate semnificative în 83% din cazuri, rezultate care însă nu au mai fost confirmate de studiile ulterioare.

Incontinența idiopatică este însă asociată adesea cu tulburări degenerative ale inervării perineale, tulburări care pot fi chiar agravate prin traumatismul postoperator al procedeului în sine. Se pare, de asemenea, că unghiului ano-rectal i s-a atribuit o importanță mai mare decât merită în

asigurarea continenței. De altfel, nu toți pacienții incontinenți au unghiul obtuz, fapt dovedit prin defecografie, astfel încât contribuția acestuia la contenție este mult mai mică decât a aparatului sfincterian, ceea ce duce la ipoteza că în puținele cazuri cu rezultate favorabile, procedeul determină continența, probabil prin alungirea canalului anal şi prin sutura sfincterului extern şi nu prin refacerea propriu-zisă a angulației dintre rect şi canalul anal (Bartolo) [383]. Şi, în sfârşit, s-a constatat chiar că, în urma sfincteroanoplastiei anterioare, unghiul ano-rectal devine mai alungit, în ciuda rezultatelor cert favorabile ale acestui procedeu în ceea ce priveşte continența, raportate de majoritatea autorilor (Orrom) [384].

Rezultatele obținute prin anoplastia retroanală nu sunt deci încurajatoare, continența fiind modestă şi deteriorându-se în timp (Yoshioka) [385]. Procedeul este ineficient în incontinența posttraumatică, rămânând oarecum indicat în incontinența idiopatică în care s-a constatat deschiderea unghiului ano-rectal prin slăbirea degenerativă a puborectalului (Orrom şi Miller) [384], îndeosebi în cazurile de incontinență pentru fecale solide în care s-au obținut rezultate certe şi nu în cazurile de incontinență pentru lichide şi gaze în care rezultatele au fost descurajante (Womack) [386].

Plastia anală sfincteriană cu lambou muscular

Se indică în cazul eşecului tratamentului medical şi/sau chirurgical standard în cazurile de incontinențe anale severe prin leziuni sfincteriene posttraumatice, neuropatii sau anomalii congenitale, situații în care fie pacientul nu mai are alte opțiuni decât acceptarea infirmității sau perspectiva anusului contra naturii.

Se foloseşte ca donor pentru confecționarea neosfincterului sau un lambou din muşchi gracilis, fie singular, de pe o coapsă, fie bilateral, sau lamboul gluteal.

Tehnica plastiei anale sfincteriene cu gracilis a fost imaginată de Pickrell în 1955 [387].

Muşchiul gracilis este cel mai superficial muşchi al coapsei şi are o formă fusiformă, este subțire şi are pediculul principal situat în porțiunea proximală a sa, însuşiri care-l recomandă ca primă opțiune pentru acest gen de operații. După disecție el poate fi cu relativă uşurință transferat printr-un tunel subcutanat creat între rădăcina coapsei şi regiunea anală, plasat în jurul sfincterului extern şi fixat în porțiunea tendonului său de tuberozitatea ischiatică homo- sau heterolaterală (fig. 49.50 a–f).

Derivația fecală temporară în fosa iliacă stângă este obligatorie pentru 6–8 luni.

Postoperator este necesar un program de reeducare a muşchiului gracilis pentru a-l antrena să devină dintr-un muşchi striat, care oboseşte sub o contracție permanentă, un muşchi de genul sfincterului intern care are un tonus bazal permanent. Clasic, pacientul trebuia să-şi contracte conştient şi permanent grefonul pentru a-şi menține continența, cu rezultate de cele mai multe ori modeste (Faucheron, Yoshioka etc.) [388]. Recent, utilizarea stimulării nervoase postoperatorii cu curent electric de joasă frecvență, împreună cu kinetoterapia, permite ca după o perioadă de antrenament de cca 8 săptămâni–6 luni, prin modificări histologice şi metabolice ale neosfincterului (creşterea procentului de fibre tip I rezistente la oboseală, activarea microcirculației şi a volumului mitocondrial relativ), să se obțină o contenție de calitate şi un neosfincter care nu mai necesită nici măcar controlul voluntar.

Sunt utilizate în prezent două tipuri de stimulare electrică, externă, discontinuă, aplicată cu ocazia kinetoterapiei şi care necesită o perioadă de recuperare mai lungă, de până la 6–8 luni şi internă, continuă, aplicată prin intermediul unor electrozi montați la nivelul grefonului cu ocazia intervenției plastice, stimularea electrică fiind realizată permanent cu ajutorul unui aparat portabil plasat la nivelul unui buzunar tegumentar abdominal şi care necesită o perioadă de recuperare de numai 2–4 săptămâni [389].

Lamboul gluteal bilateral este utilizat în cazul pierderii semnificative a masei musculare sfincteriene, fie posttraumatic, fie în cazul lipsei congenitale a acestora, ca şi în cazul eşecului plastiei cu muşchi gracilis. În acest caz stimularea electrică postoperatorie este mai puțin eficientă datorită marii varietăți a inervației gluteale [390].

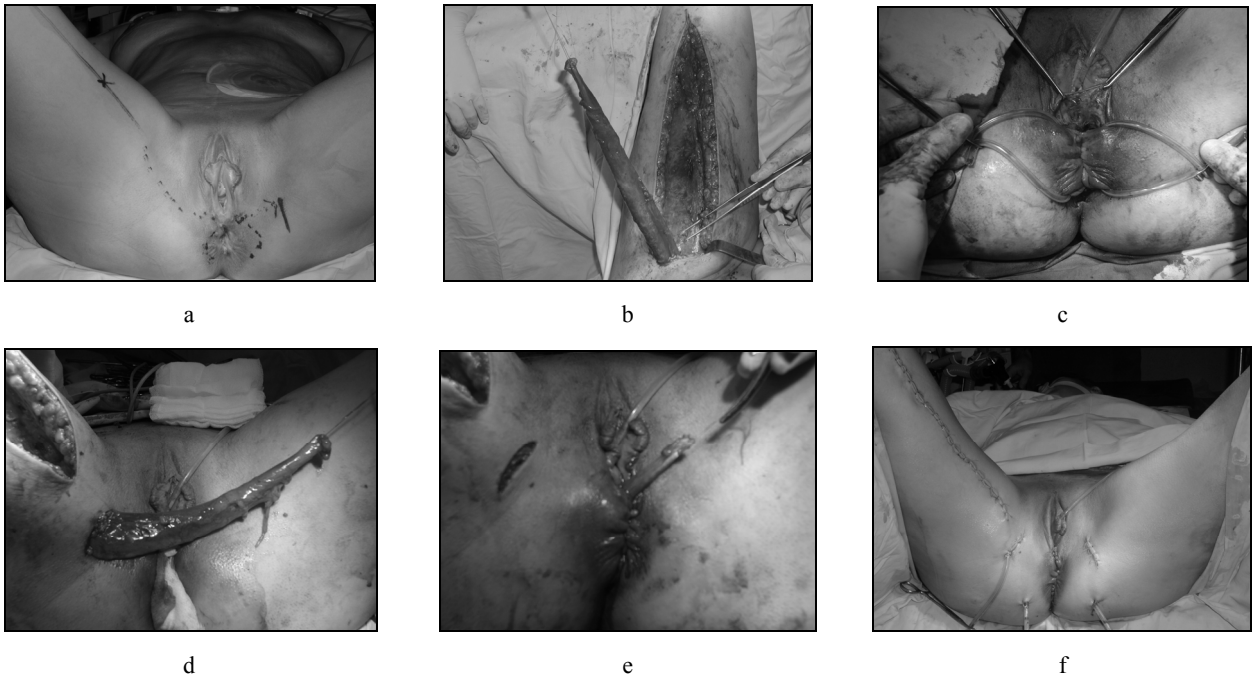


Figura 49.50. Sfincteromioplastie cu gracilis: marcarea viitorului traiect de parcurgere; se observă anusul beant (a), prepararea grefonului (b), tunelizarea perianală în afara sfincterului extern (c), transferul lamboului (d), plasarea lamboului şi fixarea sa (e), aspect final (f).

Sfincterul artificial

De dată recentă a fost introdusă în tratamentul incontinenței anale utilizarea implantării unui sfincter artificial, cu rezultate promițătoare şi în condițiile unei morbidități minime [391]. Similar sfincterului artificial urinar, proteza este compusă dintr-un balon plat gonflabil care se plasează în jurul anusului şi în care există un volum optim de ser conectat la un rezervor de insuflație montat subcutanat la nivelul spațiului Retzius. În momentul perceperii senzației de defecare, pacientul acționează o pompă de control determinând lichidul din balonul anal să intre în rezervor, ceea ce permite acestuia să aibă scaun. Balonul anal se reumple apoi automat după cca 7–10 minute, reinstalându-se continența.

Colostomia

Atunci când toate metodele terapeutice sunt urmate de eşec, confecționarea unei colostomii terminale sigmoidiene reprezintă o măsură rezonabilă întrucât acest procedeu va determina creşterea considerabilă a calității vieții, preferabilă în orice caz stării anterioare a bolnavului.

PRURITUL ANAL

Pruritul anal reprezintă o afecțiune comună a canalului anal şi a tegumentelor perianale cu substrat benign în cele mai multe din cazuri dar responsabilă de producerea unor suferințe şi a unui disconfort redutabile, cu repercusiuni dintre cele mai severe asupra vieții personale, familiale şi sociale a bolnavului, constituind un aspect insolit şi inedit al patologiei umane.

Pruritul anal se caracterizează printr-o senzație dezagreabilă de mâncărime, usturime, parestezii şi disconfort resimțită la nivelul regiunii anale, care obligă pacientul la un grataj imperios şi se însoțeşte de tulburări neuropsihice caracteristice, determinate de cronicizarea inexorabilă şi lipsa răspunsului la tratament al acestei afecțiuni penibile.

Prevalența acestei entități nu poate fi apreciată cu exactitate din cauza reticenței pacienților de a se prezenta la medic datorită pudorii, reticență comună în multe dintre afecțiunile anale şi a atribuirii în general a oricărui disconfort ano-rectal bolii hemoroidale, dar se pare că este mult mai mare decât se întâlneşte în practica medicală, fiind

apreciată la cca 20% din populația activă. În general, se admite că pruritul anal este mai frecvent la bărbați (Duhamel) [44].

Pruritul anal însoțește o mare diversitate de stări patologice, numărul afecțiunilor care determină apariția acestuia trecând, se pare, de 150 de boli diferite [5]. Rezultă o mare diversitate a factorilor etiologici care pot cauza apariția pruritului, de la afecțiunile obişnuite ale canalului anal şi până la suferințele neuro-psihice. De aici şi dificultatea semnificativă a stabilirii etiologiei şi implicit a alegerii metodei terapeutice adecvate, situație comparabilă cu migrena. Într-un număr din păcate important de mare din cazuri, pruritul nu poate fi atribuit cu siguranță nici un factor determinant, în cazul așa-zisului prurit *idiopatic* sau *primitiv* („*pruritus sine materia*"), situație dificilă întrucât nedecelându-se cauza nu poate fi stabilit nici tratamentul potrivit.

ETIOPATOGENIE

Pruritul anal reprezintă un simptom şi nu o entitate nosologică ca atare, el putând fi determinat de multiple cauze, de cele mai multe ori neconstatându-se leziuni ano-perineale.

Pruritul anal este un proces complex care implică, indiferent de cauza declanşatoare, stimularea terminațiilor nervoase libere superficiale de la nivelul tegumentelor perianale.

Factorii declanşatori pot fi externi sau interni, fizici (termici, electrici, mecanici etc.) cât şi chimici (în principal mediatori de tipul histaminei, serotoninei, kininelor dar şi endoproteazele din sânge sau epiderm sau exoproteazele din flora bacteriană şi micotică) [5].

Intensitatea diferită a factorilor declanşatori poate determina fie senzația de durere, la o intensitate mare, fie pe cea de prurit, la o intensitate scăzută. Densitatea mare a terminațiilor nervoase libere în regiunea anală şi condițiile particulare ale acestei zone explică amploarea fenomenelor comparativ cu alte regiuni ale corpului.

Senzația de mâncărime este transmisă apoi de la nivelul fibrelor C din piele la rădăcina posterioară a măduvei spinării şi apoi, prin intermediul tractului spinotalamic la nivelul cortexului cerebral, unde se conştientizează [392].

Transmiterea stimulilor atât pe căi medulare cât şi centrale determină apariția reacției de grataj, reacție declanşată atât reflex cât şi conştient.

Dispariția după grataj a pruritului se poate datora diluției mediatorilor prin intensificarea circulației locale [5, 393].

Senzația dezagreabilă de mâncărime determină un impuls aproape incontrolabil, o nevoie imperioasă de a o contracara, nevoie care determină pacientul să se scarpine în scopul amendării simptomului neplăcut. În urma gratajului se produc pe mai departe leziuni tegumentare secundare care, prin iritația secundară a terminațiilor nervoase libere, autoperpetuează fenomenul, evoluție care complică enorm abordul terapeutic. În plus, datorită leziunilor de grataj, straturile superficiale protective ale tegumentelor perianale sunt îndepărtate, ceea ce favorizează pierderea lichidului interstițial care, alături de secrețiile mucoase intestinale determină umidificrea cronică a regiunii, susceptibilă astfel la colonizare fungică. Leziunile tegumentare post grataj mai profunde pot de asemenea, deschide calea suprainfectării bacteriene. Toate aceste fenomene vor determina cronicizarea inexorabilă a pruritului, chiar dacă stimulul inițial a dispărut între timp [394].

Pruritul anal poate fi expresia locală simptomatică a unei afecțiuni de vecinătate, sau a unui proces patologic sistemic sau situat la distanță de regiunea ano-perianală (situații care sunt reunite în noțiunea de prurit secundar), sau poate constitui o entitate nosologică de sine stătătoare fără a se putea decela modificări organice locale sau sistemice care ar putea fi incriminate în producerea lui (pruritul primar sau idiopatic) [393].

Pruritul anal secundar

Cuprinde circa 75% din cazuri. Există numeroase clasificări ale pruritului secundar în funcție de localizarea sau natura stimulului inițial [5, 392, 393]. Mai important este, credem noi, sublinierea enormei diversități de situații are pot determina apariția pruritului:

- *Afecțiuni ano-rectale*: boala hemoroidală, fisura anală, criptite, papilite, abcese şi fistule perianale, prolaps rectal, afecțiuni

veneriene (gonoree, sifilis), sechele postoperatorii etc.
- *Afecțiuni uro-genitale*: cistite, vulvo-vaginite, retroversie uterină, condilomatoza etc.
- *Afecțiuni parazitare*: intestinale (oxiuriaza, ascaridoza, giardiaza, amoebiaza, teniaza, schistosomiaza, himenoleptidoza etc.), vaginale (tricomoniaza), sanguine (malaria) etc.
- *Afecțiuni micotice*: candidoza, actinomicoza, criptococoza, sporotricoza etc.
- *Afecțiuni alergice*: alergii de contact, medicamentoase, alimentare, boli alergice (astm etc.)
- *Afecțiuni dermatologice*: eczema, psoriazis, pediculoza, intertrigo, herpes, zona Zoster, lichen, diskeratoza, eritrasma, *Acantozis nigricans*, scabia, boala Paget, Bowen, Verneuil etc.
- *Afecțiuni digestive*: diareea, constipația, colecistita, icterul etc.
- *Afecțiuni endocrine*: distiroidii, gonadopatii etc.
- *Afecțiuni hematologice*: anemii, leucemii, limfoame etc.
- *Afecțiuni generale*: avitaminoze, azotemie, diabet zaharat, colagenoze, neoplazii, intoxicații medicamentoase şi profesionale, alcoolism etc.
- *Afecțiuni neuropsihice*: nevroze, depresii, sindroame maniacale etc.

În toate aceste situații, decelarea sistematică a contextului a contextului în care survine pruritul este esențială pentru a putea spera în rezolvarea sa terapeutică odată cu îndepărtarea factorului etiologic, în funcție de care se aplică diversele variante terapeutice.

Pruritul anal esențial (primitiv)

Lucrurile devin cu mult mai complicate în restul de 25% din cazuri, în care, cu toate eforturile diagnostice, nu poate fi incriminată nici una dintre cauzele mai sus menționate. Această entitate, a pruritului primitiv, aparent desigur „*sine materia*", ridică probleme deosebite atât terapeutice cât şi prognostice.

Pruritul primitiv poate fi observat în egală măsură la ambele sexe şi în toate decadele de vârstă.

Asupra patogeniei acestuia s-au emis multiple ipoteze, nici una capabilă să explice pe deplin complexitatea fenomenelor declanşatoare şi/sau întreținătoare, de la rolul exclusiv al structurilor afective şi al tulburărilor psihice (Duret) [395] şi până la importanța singulară a factorilor alimentari (Friend) [396].

Totuşi, se pare că influența structurilor afective, a personalității şi a psihodinamicii pacientului este esențială în patogenia pruritului primitiv, bolnavii, ca şi cei cu afecțiuni proctologice în general, fiind persoane obsesive, hiperscrupuloase, hipocondri şi cu diverse manii, după cum şi afecțiunile anale în general şi pruritul în special determină secundar apariția unor fenomene de natură isterică şi/sau obsesivă care stau la baza diferitelor forme de „nevroze anale" (Duhamel) [44].

Evident, odată declanşat pruritul psihogen, acesta se continuă cu gratajul şi leziunile de grataj, care vor determina în cerc vicios modificările locale capabile să întrețină şi să agraveze pruritul.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de prurit anal „*per se*" are aceeaşi importanță redusă pe care o are diagnosticul de migrenă, fiind esențial a se defini contextul patologic în care acesta apare, fără de care, deşi acest lucru necesită eforturi uneori semnificative, nu se va putea stabili un tratament corect şi eficace.

Diagnosticul pruritului anal este mai întâi de toate un diagnostic diferențial, între pruritul secundar altor afecțiuni, caz în care se însoțeşte de o simptomatologie variată dependentă de afecțiunea de bază şi cel primitiv, în care simptomatologia este net dominată de senzația de mâncărime din regiunea anală [5].

Anamneza poate fi relevantă în majoritatea cazurilor, apreciind contextul debutului, intensitatea, caracterul intermitent, paroxistic sau continuu al suferinței, asocierea cu alte boli sau manifestări clinice caracteristice acestora, antecedentele patologice ano-rectale şi uro-genitale, dermatologice, veneriene, parazitologice, alergice, diabetice, psihologice etc., tratamentele locale eventual utilizate, contextul psihologic şi aprecierea diverşilor factori de stres, aşa-numita „ambianță afectivă şi

socială" [392, 394, 395, 397] etc., toate aceste date fiind riguros interpretate în contextul clinic.

Manifestarea clinică a pruritului anal este dominată de senzația neplăcută de mâncărime şi usturime din regiunea anală, însoțită de nevoia şi dorința imperioasă de grataj în scopul amendării simptomatologiei.

Acest context clinic poate îmbrăca forme discrete şi inconstante, dar în unele cazuri aceste forme pot fi severe, persistente şi chiar chinuitoare pentru pacient.

Aspectul clinic al pruritului secundar este de regulă mai puțin zgomotos, asociat cu simptomele caracteristice afecțiunii însoțitoare şi care de obicei preced mâncărimea.

Dimpotrivă, în pruritul primar, manifestarea clinică este mai întotdeauna singulară, de diverse grade de intensitate, obişnuit importantă şi uneori chiar violentă, continuă sau cu paroxisme frecvent nocturne, în particular după retragerea în pat, declanşată uneori fără un motiv sesizabil, alteori după efort fizic sau intelectual susținut sau în contextul unui traumatism psihic, abuz alimentar, contact cu lenjeria rece etc.

Simptomatologia poate deveni uneori atât de intensă, încât obligă pacientul la un grataj irezistibil, repetat, persistent şi uneori chiar violent, care sfârşeşte prin a influența nefavorabil viața personală, familială şi socială a bolnavului. În unele cazuri, evoluția severă, aparent incurabilă în ciuda numeroaselor tratamente încercate, determină apariția unor tulburări psihice marcante care pot chiar determina pacientul să încerce să se sinucidă.

Aceasta, întrucât problema caracteristică a suferinței este tendința la autoperpetuare şi agravare a simptomelor [394].

Senzația penibilă de prurit determină pacientul să se scarpine, consecutiv gratajului se vor produce alte leziuni ale straturilor tegumentare superficiale, în sensul eritemului, a eroziunilor şi excoriațiilor, a umidifierii excesive prin pierdere de lichid interstițial şi, în final, apărând lichenificarea regiunii cu suprainfectări bacteriene şi fungice, leziuni care vor amplifica senzația de mâncărime şi vor impune un grataj şi mai agresiv.

Examenul obiectiv, minuțios, va cuprinde inspecția atentă a regiunii ano-perianale, palparea, tuşeul anal, anuscopia şi recto-colonoscopia şi va fi completat de variate examinări specifice contextului lezional care însoțeşte pruritul secundar (parazitologice, micologice, bacteriologice, hematologice, imunologice, histopatologice etc.).

Din punctul de vedere al leziunilor dermatologice, fiecare tip de prurit poate avea aspecte sugestibile pentru încadrarea sa într-una sau alta dintre următoarele categorii, ceea ce poate orienta diagnosticul şi permite aplicarea unui tratament adecvat:

- *Pruritul secundar afecțiunilor locale*: în acest tip de prurit eroziunile tegumentare sunt regulate, neinfiltrate, leziunile muco-cutanate precedând pruritul; în cazul infecțiilor localizate se percep semnele celsiene, în cazul leziunilor secundare scurgerilor anale iritante caracteristice patologiei anale se constată aspecte erozive de diverse grade cu exacerbări şi remisiuni concordante cu caracterul secrețiilor, iar în cazul micozelor, eroziuni eritematoase, neinfiltrate, discret elevate, uneori însoțite de vezicule
- *Pruritul secundar afecțiunilor sistemice*: în acest tip de prurit simptomatologia precede de regulă apariția leziunilor cutanate care sunt de tip eczematiform şi constau în eritem, vezicule, şi papule în general slab definite
- *Pruritul esențial*: caracteristica esențială este prezența pentru o lungă perioadă de timp de la debut a pruritului intens, chinuitor, în absența oricăror modificări organice tegumentare vizibile; leziunile cutanate apar tardiv, cu aspect caracteristic de leziuni mecanice, postabrazive.

TRATAMENT

Tratamentul pruritului anal este uneori simplu, mai ales în cazul celui secundar în care rezolvarea afecțiunii de bază aduce cu sine, de cele mai multe ori, dispariția senzației de mâncărime, caz în care leziunile de grataj se pot vindeca spontan.

De cele mai multe ori, tratamentul este însă dificil. Aceasta, fie din cauza nedecelării etiologiei pruritului, fie din cauza imposibilității tratării

radicale a afecţiunii însoţitoare, fie datorită nedescifrării contextului patologic în care evoluează pruritul primar. Din acest motiv, putem subîmpărţi tratamentul pruritului în tratament etiologic, cel ideal, care conduce la vindecare prin rezolvarea cauzei şi tratament simptomatic, care îşi propune să amendeze suferinţa substituind senzaţia dezagreabilă cu alte senzaţii, utilizând în acest scop metode cum ar fi încălzirea, răcirea sau amendarea iritaţiei tegumentare.

Tratamentul simptomatic poate fi folosit în adiţie cu cel etiologic, pentru o mai rapidă dispariţie a simptomatologiei.

Din păcate, cel mai adesea este folosit tratamentul simptomatic, aşa cum se petrec lucrurile şi în cazul migrenei, fiind imaginate şi aplicate un număr mare de metode terapeutice, număr care demonstrează necunoaşterea încă a unui tratament ideal.

Tratamentul pruritului primar

Este adesea un tratament dificil. Se adresează atât componentei neuro-psihice cât şi leziunilor locale. Sunt folosite diverse preparate şi metode fizice cu acţiune topică şi sistemică conţinând antihistaminice, anestezice locale, antialergice, corticosteroizi, imunomodulatori etc.

Tratamentul igieno-dietetic

Tratamentul igieno-dietetic este esenţial în managementul pruritului anal. Pacientul trebuie să înţeleagă că măsurile igieno-dietetice pe care şi le va aplica singur au o foarte mare importanţă. Va fi evitată îmbrăcămintea prea strâmtă şi aspră, din materiale sintetice, iritante. Pacientul va fi sfătuit să evite contactul cu orice medicaţie topică posibil iritantă sau alergizantă şi nu va folosi decât săpun neutru şi fără sodă (de tipul săpunului pentru sugari). Nu este permisă folosirea hârtiei de toaletă, igiena realizându-se prin spălare blândă cu apă şi săpun. Se va evita o igienă exagerată care conduce la iritarea zonei perianale, mulţi dintre pacienţii suferinzi de această afecţiune având tendinţa de a se spăla exagerat, intens şi de mai multe pe zi. Gratajul este proscris, bolnavul trebuind să fie educat să evite pe cât posibil. Vor fi evitate traumele psihice, stările conflictuale, vasodilatatoarele de tipul alcoolului, cofeinei sau apei fierbinţi, consumul condimentelor de orice tip. Având în vedere caracterul psihosomatic evident al afecţiunii, se recomandă asistare psihologică şi medicaţie sedativă şi anxiolitică.

Antihistaminicele

Acumularea histaminei la nivelul tegumentelor perianale produce edem, eritem, congestie, modificări care determină apariţia pruritului. Atât preparatele sistemice cât şi topicele conţinând antagonişti de H1 receptori reprezintă unul dintre cele mai utilizate tratamente în managementul sistemic şi local al pruritului. Antihistaminicele sunt cuprinse în preparate magistrale sau tipizate, pot avea o durată de acţiune scurtă sau lungă şi necesită cca. 30 min. de la aplicare până devin efective [398].

Se poate utiliza Doxepin (dibenzoxepină triciclică), atât pe cale generală, administrată oral 25–50 mg, seara la culcare, cât şi local, cremă 5%, la nevoie. Efectele secundare locale de tipul senzaţiei de arsură sau usturime sunt de regulă tranzitorii, dar efectele generale de tipul cefalee, greaţă, somnolenţă, durere epigastrică,. Studiile efectuate îi confirmă eficacitatea în majoritatea cazurilor. Asocierea cu topice conţinând corticosteroizi de tipul Triamcinolon îmbunătăţeşte semnificativ rezultatele [399, 400].

De dată recentă au intrat în arsenalul terapeutic antihistaminicele cu acţiune slab sedativă de tipul Claritin, Zyrtec, Clarinex, care, netrecând de bariera hemato-encefalică nu determină somnolenţă.

Corticosteroizii

Datorită acţiunii lor antiinflamatorie corticosteroizii sunt eficienţi atât în tratamentul pruritului cât şi al dermatitei perianale. Se folosesc local sub formă de creme, cum ar fi Triamcinolon, Hidrocortizon acetat etc., dar pe perioade limitate de timp din cauza riscului de atrofie tegumentară.

În cazurile severe pot fi prescrişi şi pe cale orală, Prednison 20–40 mg pe zi, în cure scurte de 1–2 săptămâni sau 1 dată la 2 zile, pentru a fi redus riscul efectelor secundare cunoscute.

Anestezicele locale

Topicele anestezice de tipul Lidocainei, Pramoxinei etc. Interferează cu transmiterea impul-

surilor nervoase de-a lungul fibrelor senzitive sau prin inhibarea receptorilor senzitivi cutanați. Utilizate singular sau în combinație cu Mentol, Camfor şi Fenol, de asemenea inhibitori ai receptorilor senzitivi cutanați, sunt utilizate cu succes în pruritul de intensitate mică–medie. Folosirea lor timp îndelungat poate duce la iritații locale şi dermatite de contact, astfel încât aplicarea lor se va face pe perioade scurte de timp.

Inhibitorii de calcineurină

Inhibitorii de calcineurină inhibă activarea limfocitelor T şi au efect antiinflamator similar corticosteroizilor, obținut însă prin alte mecanisme: împiedică producerea de citokine şi scad afinitatea receptorilor imunoglobulinelor E la nivelul celulelor Langerhans.

Sunt folosiți ca terapie de a doua linie, de rezervă, pe perioade scurte, sau ca tratament cronic discontinuu, la cazuri în care nu sunt aplicabile sau eficiente alte metode de tratament, în forme uşoare şi medii, la pacienți neimunocompromişi şi cu vârsta de peste 2 ani.

Sunt folosiți Elidel 1% (Pimcerolimus) [401] şi Protopic 0,03–0,1% (Tacrolimus) [402], ca tratament topic de scurtă durată, folosirea lor pe termen mai lung de 6 săptămâni fiind se pare proscrisă datorită riscului de apariție al cancerului (cancer de piele, limfoame), deşi studiile efectuate până în prezent nu au putut stabili cu certitudine acest lucru [403].

Fototerapia în UV (*UV Light Therapy*)

Utilizată în toate tipurile de prurit, fără efectele secundare proprii terapiilor sistemice, este însă oarecum prohibită datorită costului relativ ridicat şi aparaturii specifice necesare. Foloseşte fie radiația UV de bază cu lungime de undă A (UVA) sau B (UVB), fie PUVA (psoralem UVA). Poate determina eritem local, arsură, cefalee, greață şi comportă, în utilizarea îndelungată, un risc de fotocarcinogeneză [398].

Acționează la nivelul terminațiilor nervoase periferice, combătând pruritul şi protejează limfocitele T Helper ceea ce o recomandă mai ales la pacienți HIV pozitivi.

Electroterapia

Stimulând fibrele fibrele nervoase aferente, stimularea cu curenți electrici de joasă frecvență are un efect inhibitor al histaminei implicate în producerea pruritului,. Este utilizată îndeosebi în cazurile în care tratamentul antihistaminic este contraindicat. Se asociază emoliente inerte de tipul lanolinei sau uleiului de parafină.

Terapii neconvenționale

Eşecul tratamentelor tradiționale poate constitui o indicație a unor metode neconvenționale de tipul reflexoterapiei, hidroterapiei sau acupuncturii. Toate aceste metode s-ar baza pe inhibiția neurotransmiterii, dar lipsa unor studii credibile face ca alegerea lor să fie rezervată.

Tratamentul chirurgical

În cazurile neresponsibile nici unei metode de tratament au fost propuse intervenții chirurgicale bazate în principal pe întreruperea căilor nervoase în scopul cupării arcurilor reflexe care întrețin pruritul. Efectele secundare redutabile ale acestor tipuri de operații nu le-au impus în practica curentă.

Tratamentul pruritului secundar

Tratamentul pruritului secundar se adresează afecțiunii cauzatoare în primul rând, la care se poate adăuga şi tratament local de tipul celui descris la pruritul primitiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Ernest W.A. Anatomy. 2 Ed ed. Williams & Wilkins; 1990.
2. Williams PL. Gray's Anatomy. Churchill Livingstone; 1995.
3. Godeberge MD. Atlas of hemorrhoids. Paris: Lab. Servier; 2000.
4. Papilian V. Anatomia omului. V-a ed. Bucureşti: Editura Didactica si Pedagogică; 1979.
5. Gherman I, Florian E, Popovici A. Patologia canalului anal şi a regiunii perianale. Bucureşti, Editura Medicală; 1984.
6. Goligher JC, Nixon E. Surgery of the anus, rectum and colon. Fourth Edition ed. London: Tindall; 1980.
7. Ranga V. Tratat de anatomia omului. Bucureşti: Editura Medicală; 1990.
8. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. Gastroenterology 1990; 98(2):380-6.
9. Harris JK. Anus and rectum. Pediatr Clin North Am 1961 February; 8:151-6.

10. Harris JK. Anus and rectum. Pediatr Clin North Am 1961 February;8:151-6.
11. Hein KE. [Proctology in general practice]. MMW Munch Med Wochenschr 1982 January 20;124(Suppl 1):4-7.
12. Janicke DM, Pundt MR. Anorectal Disorders. Emerg Med Clin North Am 1996;14(4):757-88.
13. Bertrand P. L' Examen de la region ano-rectale. J M de la France 1973;80(38):6369-73.
14. Gupta PJ. A review of proctological disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006 November;10(6):327-35.
15. Wong WD, Rothenberger DA. Surgical approaches to anal incontinence. Ciba Found Symp 1990;151:246-59.
16. Lisitsyn KM, Petrov VP, Protasevich AA. [Principles and methods for examining proctology patients]. Voen Med Zh 1986 July;(7):35-8.
17. Lisitsyn KM, Petrov VP, Protasevich AA. [Principles and methods for examining proctology patients]. Voen Med Zh 1986 July;(7):35-8.
18. Lisitsyn KM, Petrov VP, Protasevich AA. [Principles and methods for examining proctology patients]. Voen Med Zh 1986 July;(7):35-8.
19. Smeyne AL. Diagnosis and treatment of some common proctologic disorders. J Am Osteopath Assoc 1962 March;61:530-4.
20. Smeyne AL. Diagnosis and treatment of some common proctologic disorders. J Am Osteopath Assoc 1962 March;61:530-4.
21. Rosa JV. [Proctological examination.]. Rev Bras Med 1961 July;18:477-81.
22. Mel'nikov RA, Simonov IN. [Diagnostic errors in the oncological proctology clinic]. Vopr Onkol 1991;37(1):107-9.
23. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. Br J Surg 1996 October;83(10):1335-44.
24. Muller-Lobeck H. [Practical proctology. 3. Fissure in ano]. MMW Munch Med Wochenschr 1980 April 4;122(14):45-6.
25. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. Br J Surg 1996 October;83(10):1335-44.
26. Roschke W. Aspects of pathophisiology of anal fissure. Proctology 1980;1:55-7.
27. Bensaude A. La fissure anale. Rev Prat 1972;XXII(11):1779-92.
28. Weyandt G. Proctology. J Dtsch Dermatol Ges 2007 June;5(6):503-19.
29. Turell R, LYONS AS. What is new in proctology. GP 1950 May;1(2):27-34.
30. Muller-Lobeck H. [Practical proctology. 3. Fissure in ano]. MMW Munch Med Wochenschr 1980 April 4;122(14):45-6.
31. Muller-Lobeck H. [Practical proctology. 3. Fissure in ano]. MMW Munch Med Wochenschr 1980 April 4;122(14):45-6.
32. Jost WH. [Neurophysiologic diagnosis in proctology]. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1997; 114:899-904.
33. Lin JK. Anal manometry studies in hemorrhoids and anal fissure. Dis Colon rectum 1989;32(10):839-42.
34. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. Br J Surg 1996 October;83(10):1335-44.
35. Pehl C, Enck P, Franke A, Frieling T, Heitland W, Herold A, Hinninghofen H, Karaus M, Keller J, Krammer HJ, Kreis M, Kuhlbusch-Zicklam R, Monnikes H, Munnich U, Schiedeck T, Schmidtmann M. [Anorectal manometry]. Z Gastroenterol 2007 May;45(5):397-417.
36. Jost WH, Schrank B. Chronic anal fissure treated with botulinum toxin injections: a dose finding study with Dysport. Colorectal Dis 1999;1.
37. Schoute WR, Briel JW, Auwerda JJ, De Graaf EJ. Ischaemic nature of anal fissure. Dis Colon rectum 1996;83(1):63-5.
38. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. Dis Colon Rectum 1989 January;32(1):43-52.
39. Klug W, Knoch HG. [Anal fissure]. Z Arztl Fortbild (Jena) 1986;80(18):753-5.
40. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulin: early and long-term results. Dis Colon rectum 1997;40:1029-32.
41. Arnous J, Denis J. Pathogenesis concepts on anal fissure. Am J Proctol 1971 June;22(2):184-6.
42. Aminev AM, Perov JA. Anal Fissure. Am J Proctol 1964 December;15:437-40.
43. Henry MM, Thomson JP. The anal sphincter. Scand J Gastroenterol Suppl 1984;93:53-7.
44. Duhamel J. Proctologie aux divers ages. Paris France: Flammarion Med. Sc.; 1972.
45. Gupta PJ. A study of hypertrophied anal papillae and fibrous polyps associated with chronic anal fissures. Rom J Gastroenterol 2004 June;13(2):103-7.
46. Bacon HE. Office proctology. Diagnosis and treatment. Postgrad Med 1973 February;53(2):93-7.
47. Palade R. [Diagnosis and treatment in anal fissure]. Chirurgia (Bucur) 2005 March;100(2):109-10.
48. Gupta PJ. Hypertrophied anal papillae and fibrous anal polyps, should they be removed during anal fissure surgery? World J Gastroenterol 2004 August 15;10(16):2412-4.
49. Hetzer FH, Baumann M, Rothlin M. [Anal fissure-a new therapy concept]. Schweiz Rundsch Med Prax 2000 August 24;89(34):1317-21.
50. Meier zu EJ. [Chronic anal fissure, therapy]. Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr 2001;118:654-6.
51. Kassai M, Illenyi L, Horvath OP. [Current treatment of anal fissure]. Orv Hetil 2001 July 22;142(29):1565-8.
52. Palade R. [Diagnosis and treatment in anal fissure]. Chirurgia (Bucur) 2005 March;100(2):109-10.
53. Aitola P, Hiltunen KM. [Treatment of anal fissure]. Duodecim 2003;119(5):411-3.
54. Garcia-Granero E, Munoz-Forner E, Minguez M, Ballester C, Garcia-Botello S, Lledo S. [Treatment of chronic anal fissure]. Cir Esp 2005 December;78 Suppl 3:24-7.

55. Gupta PJ. Treatment trends in anal fissures. Bratisl Lek Listy 2004;105(1):30-4.
56. Lund JN, Nystrom PO, Coremans G, Herold A, Karaitianos I, Spyrou M, Schouten WR, Sebastian AA, Pescatori M. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. Tech Coloproctol 2006 October;10(3):177-80.
57. Bacon HE. Office proctology. Diagnosis and treatment. Postgrad Med 1973 February;53(2):93-7.
58. Gaj F, Trecca A, Crispino P. [Efficacy of anal dilators in the treatment of acute anal fissure. A controlled clinical trial]. Chir Ital 2006 November;58(6):761-5.
59. Altomare Df RMMG. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure – healing or headache? Results of a multicentric, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Dis colon rectum 2000;43:174-81.
60. Engel AF, Eijsbouts QA, Balk AG. Fissurectomy and isosorbide dinitrate for chronic fissure in ano not responding to conservative treatment. Br J Surg 2002 January;89(1):79-83.
61. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. 'Reversible chemical sphincterotomy' by local application of glyceryl trinitrate. Br J Surg 1994 September;81(9):1386-9.
62. Weinstein D, Halevy A, Negri M, Levy N, Gelertner I, Ziv Y. [A prospective, randomized double-blind study on the treatment of anal fissures with Nitroglycerin ointment]. Harefuah 2004 October;143(10):713-7, 767, 766.
63. Hafkamp GJ. [Intra-anal application of isosorbide dinitrate in chronic anal fissure]. Ned Tijdschr Geneeskd 1995 September 2;139(35):1802.
64. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ, Boerma MO, Graatsma BH, Wilms EB. [Intra-anal application of isosorbide dinitrate in chronic anal fissure]. Ned Tijdschr Geneeskd 1995 July 15;139(28):1447-9.
65. Osterwald-Lenum NS, Rosenberg J, Bulow S. [Local treatment of anal fissure with nitroglycerin ointment]. Ugeskr Laeger 1998 August 31;160(36):5211-4.
66. Madalinski M, Adrich Z, Kryszewski A. [Nitric oxide donors and their potentiating effects after botulinum toxin application for treatment of chronic anal fissure]. Pol Arch Med Wewn 2002 January;107(1):69-74.
67. Graf W. [Nitroglycerin ointment is a mild treatment agent for anal fissure. Surgery may cause permanent injury to the internal anal sphincter]. Lakartidningen 1998 August 5;95(32-33):3382-3.
68. Svendsen CB, Matzen P. [Treatment of chronic anal fissure with topically applied nitroglycerin ointment. A systematic review of evidence-based results]. Ugeskr Laeger 2002 August 12;164(33):3845-9.
69. Zuberi BF, Rajput MR, Abro H, Shaikh SA. A randomized trial of glyceryl trinitrate ointment and nitroglycerin patch in healing of anal fissures. Int J Colorectal Dis 2000 August;15(4):243-5.
70. Mishra R, Thomas S, Maan MS, Hadke NS. Topical nitroglycerin versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. ANZ J Surg 2005 December;75(12):1032-5.
71. Chaudhuri S, Pal AK, Acharya A, Dey A, Chowdhury A, Santra A, Dhali GK, Maity SG, Banerjee PK. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate: a double-blind, placebo-controlled trial. Indian J Gastroenterol 2001 May;20(3):101-2.
72. Whittle BJ. Nitric oxide-modulating agents for gastrointestinal disorders. Expert Opin Investig Drugs 2005 November;14(11):1347-58.
73. Zuberi BF, Rajput MR, Abro H, Shaikh SA. A randomized trial of glyceryl trinitrate ointment and nitroglycerin patch in healing of anal fissures. Int J Colorectal Dis 2000 August;15(4):243-5.
74. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. Cochrane database, Syst Rev 2003;4(CD003431).
75. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, Molino D, Antropoli M, Balzano A, De SG, Attena F. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. Dis Colon Rectum 2002 November;45(11):1468-75.
76. Katsinelos P, Papaziogas B, Koutelidakis I, Paroutoglou G, Dimiropoulos S, Souparis A, Atmatzidis K. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long-term follow-up. Int J Colorectal Dis 2006 March;21(2):179-83.
77. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, Molino D, Antropoli M, Balzano A, De SG, Attena F. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. Dis Colon Rectum 2002 November;45(11):1468-75.
78. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. Dis Colon Rectum 2000 October;43(10):1359-62.
79. Knight JS, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. Br J Surg 2001 April;88(4):553-6.
80. Gosselink MP, Darby M, Zimmerman DD, Gruss HJ, Schouten WR. Treatment of chronic anal fissure by application of L-arginine gel: a phase II study in 15 patients. Dis Colon Rectum 2005 April;48(4):832-7.
81. Gupta PJ. Treatment of fissure in ano- revisited. Afr Health Sci 2004 April;4(1):58-62.
82. Jones OM, Moore JA, Brading AF, Mortensen NJ. Botulinum toxin injection inhibits myogenic tone and sympathetic nerve function in the porcine internal anal sphincter. Colorectal Dis 2003 November;5(6):552-7.
83. Madalinski M, Chodorowski Z. Why the most potent toxin may heal anal fissure. Adv Ther 2006 July;23(4):627-34.
84. Brisinda G. MGBA. A comparison of injection of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatement of chronic anal fissure. N Engl J Med 1999;341:69-79.

85. Holmes S. Botulinum toxine: a deadly substance with a great therapeutic effect. Prof Nurse 2003;19(2):85-7.
86. Madalinski MH. Botulinum toxin for the treatement of secondary chronic anal fissure. Tech Coloproctol 2003;7(2):85-8.
87. Mitka M. Colon and rectal surgeons are trying Botox treatment, too. JAMA 2002 July 24;288(4):439-40.
88. Ziv Y. Botulinum toxin - in chronic anal fissure -. 2000. Colon 2000, Sao Paolo, Brazil. 23-7-2000. Ref Type: Art Work
89. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. Lancet 1994 October 22;344(8930):1127-8.
90. Jost WH, Schimrigk K. Botulinum toxin in therapy of anal fissure. Lancet 1995 January 21;345(8943):188-9.
91. Brisinda G, Maria G. Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 2003 August;46(8):1144-7.
92. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: long-term results after two different dosage regimens. Ann Surg 1998 November;228(5):664-9.
93. Giral A, Memisoglu K, Gultekin Y, Imeryuz N, Kalayci C, Ulusoy NB, Tozun N. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a non-randomized controlled trial. BMC Gastroenterol 2004 March 22;4:7.
94. Parikh VA. The use of botulinum toxin for anal fissure. J R Coll Surg Edinb 1997 August;42(4):288-9.
95. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998 January 22;338(4):217-20.
96. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. Lancet 1994 October 22;344(8930):1127-8.
97. Madalinski M, Jagiello K, Labon M, Adrich Z, Kryszewski A. Botulinum toxin injection into only one point in the external anal sphincter: a modification of the treatment for chronic anal fissure. Endoscopy 1999 November;31(9):S63.
98. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. Lancet 1994 October 22;344(8930):1127-8.
99. Jost WH, Schanne S, Schimrigk K, Mlitz H. [Therapy of anal fissure using botulinum toxin: perianal thrombosis as a complication]. Dtsch Med Wochenschr 1995 May 5;120(18):665.
100. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. Am J Surg 2000 January;179(1):46-50.
101. Wollina U, Konrad H. Botulinum toxin A in anal fissures: a modified technique. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002 September;16(5):469-71.
102. Jost WH, Schrank B. Repeat botulin toxin injections in anal fissure: in patients with relapse and after insufficient effect of first treatment. Dig Dis Sci 1999 August;44(8):1588-9.
103. YOUNG HB. Sphincter dilatation for anal fissure. Br Med J 1963 January 12;1(5323):126.
104. McDonald P, Driscoll AM, Nicholls RJ. The anal dilator in the conservative management of acute anal fissures. Br J Surg 1983 January; 70(1):25-6.
105. Liccia M, Saint-Pierre A. [Surgery in proctology. Postoperative complications]. Soins Chir 1986 October; (68):35.
106. Speakman CT, Burnett SJ, Kamm MA, Bartram CI. Sphincter injury after anal dilatation demonstrated by anal endosonography. Br J Surg 1991 December; 78(12):1429-30.
107. Millar DM. Subcutaneous lateral internal anal sphincterotomy for anal fissure. Br J Surg 1971 October;58(10):737-9.
108. Milito G, Arullani A, Brancaleone C, Cesca D, Filingeri V, Casciani CU. Subcutaneous lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. Ital J Surg Sci 1983;13(4):275-9.
109. ROLENS ME. Surgical treatment of anal fissure. Miss Valley Med J 1954 July;76(4):159-61.
110. Sanchez RA, Arroyo SA, Perez VF, Serrano PP, Candela PF, Tomas GA, Costa ND, Fernandez FA, Calpena RR. Open lateral internal anal sphincterotomy under local anesthesia as the gold standard in the treatment of chronic anal fissures. A prospective clinical and manometric study. Rev Esp Enferm Dig 2004 December; 96(12):856-63.
111. Turnock RR. Lateral subcutaneous sphincterotomy for treatment of anal fissure in children. Br J Surg 1996 March;83(3):424-5.
112. Millar DM. Subcutaneous lateral internal anal sphincterotomy for anal fissure. Br J Surg 1971 October; 58(10):737-9.
113. ROLENS ME. Surgical treatment of anal fissure. Miss Valley Med J 1954 July;76(4):159-61.
114. Abcarian H. Surgical correction of chronic anal fissure: results of lateral internal sphincterotomy vs. fissurectomy–midline sphincterotomy. Dis Colon Rectum 1980 January;23(1):31-6.
115. Case JB. Chronic anal fissure. A new method of treatment by anoplasty. Dis colon rectum 1991 February;34(2):198-9.
116. Al-Raymoonye Ae. Surgical treatement of anal fissure under local anesthesia. Saudi Med 2001;22(12):114-6.
117. Arendt J, Kurzbauer R, Pietryga H. [Late results of treatment of fissure in ano by the method of lateral internal sphincterotomy]. Pol Przegl Chir 1980; 52(10):877-9.
118. Crystal RF, Hopping RA. Early postoperative complications of anorectal surgery. Dis colon rectum 1974 May;17(3):336-41.
119. Muller-Lobeck H. [Practical proctology. 3. Fissure in ano]. MMW Munch Med Wochenschr 1980 April 4;122(14):45-6.
120. Liccia M, Saint-Pierre A. [Surgery in proctology. Postoperative complications]. Soins Chir 1986 October; (68):35.

121. Liratzopoulos N, Efremidou EI, Papageorgiou MS, Kouklakis G, Moschos J, Manolas KJ, Minopoulos GJ. Lateral subcutaneous internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: our experience. J Gastrointestin Liver Dis 2006 June;15(2):143-7.
122. Rotholtz NA, Bun M, Mauri MV, Bosio R, Peczan CE, Mezzadri NA. Long-term assessment of fecal incontinence after lateral internal sphincterotomy. Tech Coloproctol 2005 July;9(2):115-8.
123. Nyam DC, Pemberton JH. Long-term results of lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure with particular reference to incidence of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1999 October;42(10):1306-10.
124. BENNETT RC, Goligher JC. Results of internal sphincterotomy for anal fissure. Br Med J 1962 December 8;2(5318):1500-3.
125. Sandelewski A, Kozera J, Dyaczynski M, Tomsia D. [Chronic anal fissure--conservative or surgical treatment?]. Wiad Lek 2004;57(1-2):80-4.
126. Baeten CG. Surgical treatment of anal incontinence. Br J Surg 1998 June;85(6):723-4.
127. Farouk R, Monson JR, Duthie GS. Technical failure of lateral sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: a study using endoanal ultrasonography. Br J Surg 1997 January;84(1):84-5.
128. Maturanza M, Maritato F, Costanzo A, Pavero R, Battistini G. [Combined outpatient surgical-cryotherapeutic treatment of anal fissures. Our experience]. Minerva Chir 1997 April;52(4):393-5.
129. Vieni S, Latteri F, Grassi N. [Historical aspects of a frequent anal disease: haemorrhoids]. Chir Ital 2004 September;56(5):745-8.
130. Vieni S, Latteri F, Grassi N. [Historical aspects of a frequent anal disease: haemorrhoids]. Chir Ital 2004 September;56(5):745-8.
131. Priscu A. Cum tratăm hemoroizii şi supuraţiile de origine anală. Bucureşti: Editura Medicală; 1972.
132. Stelzner F. The corpus cavernosum recti. Dis colon rectum 1964;7:398-9.
133. Ihre T. [Proctology: physiology]. Lakartidningen 1980 March 19;77(12):1104-6.
134. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: Ed. Anthony, Fauci et al.; 2005.
135. Haas PA, Fox TA, Haas GP. The Pathogenesis of hemorrhoids. Dis colon rectum 1984;27(442):450.
136. Soullard J. Proctologie. Paris: Ed. Masson et Cie; 1975.
137. Baron J. Office ligation treatement of hemorrhoids. Dis colon rectum 1963;6:109-13.
138. Lahvis P. The ligature treatment of hemorrhoids (Barron). Influence on the practice of office proctology. Am J Proctol 1971 August;22(4):245-50.
139. Weyandt G. Proctology. J Dtsch Dermatol Ges 2007 June;5(6):503-19.
140. Bruch HP, Roblick UJ. [Pathophysiology of hemorrhoids]. Chirurg 2001 June;72(6):656-9.
141. Wang ZJ, Tang XY, Wang D, Zhao B, Han W, Yang XQ, Huang YT. [The pathological characters and its clinical significance of internal hemorrhoids]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006 February 1;44(3):177-80.
142. Wexner SD, Baig K. The evaluation and physiologic assessment of hemorrhoidal disease: a review. Tech Coloproctol 2001 December;5(3):165-8.
143. Bruch HP, Roblick UJ. [Pathophysiology of hemorrhoids]. Chirurg 2001 June;72(6):656-9.
144. Wang ZJ, Tang XY, Wang D, Zhao B, Han W, Yang XQ, Huang YT. [The pathological characters and its clinical significance of internal hemorrhoids]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006 February 1;44(3):177-80.
145. Wexner SD, Baig K. The evaluation and physiologic assessment of hemorrhoidal disease: a review. Tech Coloproctol 2001 December;5(3):165-8.
146. Gaj F, Trecca A. Hemorrhoids and rectal internal mucosal prolapse: one or two conditions? A national survey. Tech Coloproctol 2005 July;9(2):163-5.
147. Bruch HP, Roblick UJ. [Pathophysiology of hemorrhoids]. Chirurg 2001 June;72(6):656-9.
148. Wang ZJ, Tang XY, Wang D, Zhao B, Han W, Yang XQ, Huang YT. [The pathological characters and its clinical significance of internal hemorrhoids]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006 February 1;44(3):177-80.
149. Wexner SD, Baig K. The evaluation and physiologic assessment of hemorrhoidal disease: a review. Tech Coloproctol 2001 December;5(3):165-8.
150. Bruch HP, Roblick UJ. [Pathophysiology of hemorrhoids]. Chirurg 2001 June;72(6):656-9.
151. Wang ZJ, Tang XY, Wang D, Zhao B, Han W, Yang XQ, Huang YT. [The pathological characters and its clinical significance of internal hemorrhoids]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006 February 1;44(3):177-80.
152. Cleator IM. Hemorrhoids. J Gastrointestin Liver Dis 2007 June;16(2):175.
153. Brisinda G, Brandara F, Cadeddu F, Civello IM, Maria G. Hemorrhoids and hemorrhoidectomies. Gastroenterology 2004 September;127(3):1017-8.
154. Hartley GC. Rectal bleeding. Aust Fam Physician 2000 September;29(9):829-33.
155. Wexner SD, Baig K. The evaluation and physiologic assessment of hemorrhoidal disease: a review. Tech Coloproctol 2001 December;5(3):165-8.
156. Aigner F, Bodner G, Gruber H, Conrad F, Fritsch H, Margreiter R, Bonatti H. The vascular nature of hemorrhoids. J Gastrointest Surg 2006 July;10(7):1044-50.
157. Aigner F, Bodner G, Gruber H, Conrad F, Fritsch H, Margreiter R, Bonatti H. The vascular nature of hemorrhoids. J Gastrointest Surg 2006 July;10(7):1044-50.
158. Brisinda G, Brandara F, Cadeddu F, Civello IM, Maria G. Hemorrhoids and hemorrhoidectomies. Gastroenterology 2004 September;127(3):1017-8.
159. Bruch HP, Roblick UJ. [Pathophysiology of hemorrhoids]. Chirurg 2001 June;72(6):656-9.
160. Hartley GC. Rectal bleeding. Aust Fam Physician 2000 September;29(9):829-33.
161. Wang ZJ, Tang XY, Wang D, Zhao B, Han W, Yang XQ, Huang YT. [The pathological characters and its clinical

significance of internal hemorrhoids]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006 February 1;44(3):177-80.
162. Wexner SD, Baig K. The evaluation and physiologic assessment of hemorrhoidal disease: a review. Tech Coloproctol 2001 December;5(3):165-8.
163. Parnaud E, Bauer P. [Hemorrhoids: physiopathology and treatment]. Rev Prat 1985 December 11;35(57-58):3423-33.
164. Parnaud E, Bauer P. [Hemorrhoids: physiopathology and treatment]. Rev Prat 1985 December 11;35(57-58):3423-33.
165. Aliev SA, Sultanov GA, Aliev ES. [Acute hemorrhoidal thrombosis: essence of the idea, correctness of the name and unification of terminology. alternative approaches to treatment]. Vestn Khir Im I I Grek 2005;164(3):79-84.
166. Schnur S. [Acute perianal venous thrombosis. 2. Surgical therapy in general practice]. MMW Fortschr Med 1999 July 22;141(28-29):43-4.
167. Schnur S. [Acute perianal venous thrombosis. 2. Surgical therapy in general practice]. MMW Fortschr Med 1999 July 22;141(28-29):43-4.
168. Abramowitz L, Godeberge P, Staumont G, Soudan D. [Clinical practice guidelines for the treatment of hemorrhoid disease]. Gastroenterol Clin Biol 2001 June;25(6-7):674-702.
169. Baron J. Symposium – diverse methods of managing hemorrhoids: Ligation with cryoterapy. Dis Colon rectum 1973;16:178-87.
170. Beattie GC, Wilson RG, Loudon MA. The contemporary management of haemorrhoids. Colorectal Dis 2002 November;4(6):450-4.
171. Corman M. Hemorrhoids. Colon and Rectal Surgery.Philadelphia PA: Liipincott-Raven; 1998. p. 154-6.
172. Gaj F, Trecca A. Hemorrhoids and rectal internal mucosal prolapse: one or two conditions? A national survey. Tech Coloproctol 2005 July;9(2):163-5.
173. Gupta PJ. Ambulatory proctology surgery – an Indian experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006 September;10(5):257-62.
174. Diana G, Catanzaro M, Ferrara A, Ferrari P. [Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoids]. Clin Ter 2000 September;151(5):341-4.
175. Hetzer FH, Wildi S, Demartines N. [New modalities and concepts in the treatment of hemorrhoids]. Schweiz Rundsch Med Prax 2003 September 17;92(38):1579-83.
176. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: A comprehensive review. J Am Coll Surg 2007 January;204(1):102-17.
177. Gearhart SL. Symptomatic hemorrhoids. Dis Mon 2004 November;50(11):603-17.
178. Huang YT. [Consideration on the pathogenesis of hemorrhoids]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006 August 1;44(15):1019-21.
179. Hetzer FH, Wildi S, Demartines N. [New modalities and concepts in the treatment of hemorrhoids]. Schweiz Rundsch Med Prax 2003 September 17;92(38):1579-83.
180. Wang ZJ, Tang XY, Wang D, Zhao B, Han W, Yang XQ, Huang YT. [The pathological characters and its clinical significance of internal hemorrhoids]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006 February 1;44(3):177-80.
181. Orlay G. Haemorrhoids--a review. Aust Fam Physician 2003 July;32(7):523-6.
182. Leone N, bernardi-Venon W, Marzano A, Garino M, DePaolis P, Grosso M, Fronda GR, Rizzetto M. Portal hypertensive colopathy and hemorrhoids in cirrhotic patients. J Hepatol 2000 December;33(6):1026-7.
183. Gearhart SL. Symptomatic hemorrhoids. Dis Mon 2004 November;50(11):603-17.
184. Aigner F, Bodner G, Gruber H, Conrad F, Fritsch H, Margreiter R, Bonatti H. The vascular nature of hemorrhoids. J Gastrointest Surg 2006 July;10(7):1044-50.
185. Qvist N. [Surgical treatment of symptomatic hemorrhoids]. Ugeskr Laeger 2006 August 28;168(35):2903-6.
186. Gearhart SL. Symptomatic hemorrhoids. Dis Mon 2004 November;50(11):603-17.
187. Faccini M, Caputo P, Lavezzoli A, Manelli A, Bonandrini L. [Hemorrhoid disease. Physiopathology, etiopathology and surgical approach]. Minerva Chir 2000 April;55(4):253-9.
188. Herold A, Bruhl W. [Hemorrhoidal diseases]. Med Monatsschr Pharm 2003 October;26(10):350-6.
189. Hussain JN. Haemorrhoids. Essentials of clinical management. Aust Fam Physician 2001 January;30(1):29-35.
190. Parnaud E, Bauer P. [Hemorrhoids: physiopathology and treatment]. Rev Prat 1985 December 11;35(57-58):3423-33.
191. Hiltunen KM, Marikainen M. Anal manometric findings in symptomatics hemorrhoids. Dis colon rectum 1985;28(11):807-9.
192. Muller A, Munch R. [Diagnosis and therapy of anorectal diseases (excluding constipation and venereal diseases)]. Schweiz Rundsch Med Prax 2000 October 12;89(41):1657-63.
193. Neiger A, Herms E. [The symptomatic therapy of hemorrhoids and anal eczema – a report of experiences from proctology practice]. Schweiz Rundsch Med Prax 1990 August 2;79(31-32):918-20.
194. Thomson WH. [Anal cushions and the haemorrhoids (authors transl)]. Arch Fr Mal App Dig 1976 October;65(7):523-7.
195. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. Am J Gastroenterol 1995 April;90(4):610-3.
196. Babkin VI. [Complications of hemorrhoids and their treatment]. Vestn Khir Im I I Grek 1991 March;146(3):108-12.
197. Barth X, Lombard-Platet R. [External hemorrhoidal thromboses. Diagnosis, course and prognosis]. Rev Prat 1990 March 21;40(9):849-50.

198. Thomson WH. The nature and cause of haemorrhoids. Proc R Soc Med 1975 September;68(9):574-5.
199. Faccini M, Caputo P, Lavezzoli A, Manelli A, Bonandrini L. [Hemorrhoid disease. Physiopathology, etiopathology and surgical approach]. Minerva Chir 2000 April;55(4):253-9.
200. Mandache Fl. Chirurgia rectului. Bucureşti: Editura Medicală; 1971.
201. Scott T. Hemorrhoids. www.emedicine.com. 2004. Ref Type: Internet Communication
202. Guller R. [Dietary treatment of colonic diseases]. Ther Umsch 1986 October;43(10):743-7.
203. Kirsch JJ, Grimm BD. [Conservative treatment of haemorrhoids]. Wien Med Wochenschr 2004;154(3-4):50-5.
204. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. Angiology 1994 June;45(6 Pt 2):574-8.
205. Meshikhes AW. Daflon for haemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study. Surgeon 2004 December;2(6):335-8, 361.
206. Altomare DF, Rinaldi M, La TF, Scardigno D, Roveran A, Canuti S, Morea G, Spazzafumo L. Red hot chili pepper and hemorrhoids: the explosion of a myth: results of a prospective, randomized, placebo-controlled, crossover trial. Dis Colon Rectum 2006 July;49(7):1018-23.
207. [Pharmacotherapy in proctology. Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e. V.]. Hautarzt 1998 October;48 Suppl 1:S98-100.
208. Maison E. [Treatment of hemorrhoids. Indications for the use of suppositories and ointments.]. Concours Med 1965 April 3;87:2364-70.
209. Krammer H, Herold A. [Conservative treatment of hemorrhoids: aims and procedures]. Dtsch Med Wochenschr 2004 September 3;129 Suppl 2:S85-S86.
210. Libeskind M, Lugagne F, Malbran J, Agard D, Redelsperger PY. [Hemorrhoids. Physiopathogenic concepts and approach to a rational treatment]. Gastroenterol Clin Biol 1979 October;3(10):705-8.
211. Zakharash MP, Poida OI. [The application experience of Relief and Relief Advance in practice of the coloproctological patients treatment]. Klin Khir 2004 July;(7):18-21.
212. Godeberge P. Daflon 500 mg is significantly more effective than placebo in the treatement of hemorrhoids. Phlebology 1992;7 (suppl 2):60-3.
213. Labrid C. Mechanism of edema: activity of Daflon 500 mg. Phlebology 1992;7(suppl 2):30-6.
214. Hitzenberger G. [Therapeutic effectiveness of flavonoids illustrated by daflon 500 mg.]. Wien Med Wochenschr 1997;147(18):409-12.
215. Pujol SR, Aran RJ. [Indications for the use of high-power laser in proctology]. Rev Esp Enferm Apar Dig 1987 March;71(3):223-7.
216. Van Betsbrugge M, Gomez H, Verreet PR. [Infrared coagulation as an aide in proctology]. Acta Chir Belg 1987 September;87(5):287-90.
217. Gupta PJ. Ambulatory proctology surgery--an Indian experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006 September;10(5):257-62.
218. Johanson JF, Rimm A. Optimal nonsurgical treatement of hemorrhoids: a comparative analysis of infrared coagulation, rubber band ligation and injection sclerotherapy. Am J Gastroenterol 1992;87(11):1600-6.
219. Lahvis P. The ligature treatment of hemorrhoids (Barron). Influence on the practice of office proctology. Am J Proctol 1971 August;22(4):245-50.
220. Beattie GC, Wilson RG, Loudon MA. The contemporary management of haemorrhoids. Colorectal Dis 2002 November;4(6):450-4.
221. Gupta PJ. Ambulatory proctology surgery – an Indian experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006 September;10(5):257-62.
222. Bruhl W. [Conservative proctology therapy. Indications and procedures]. Fortschr Med 1988 February 10;106(4):69-72.
223. Dennison A.R. WRJRSMDL. The Management of hemorrhoids. Amj Gastroenterol 1989;84:475-81.
224. Lahvis P. The ligature treatment of hemorrhoids (Barron). Influence on the practice of office proctology. Am J Proctol 1971 August;22(4):245-50.
225. Benin P, D'Amico C. Foam sclerotherapy with Fibrovein (STD) for the treatment of hemorrhoids, using a flexible endoscope. Minerva Chir 2007 August;62(4):235-40.
226. Khan N, Malik MA. Injection sclerotherapy versus electrocoagulation in the management outcome of early haemorrhoids. J Pak Med Assoc 2006 December; 56(12):579-82.
227. Parsons ME. Sclerotherapy basics. Dermatol Clin 2004 October;22(4):501-8, xi.
228. Al-Ghnaniem R, Leather AJ, Rennie JA. Survey of methods of treatment of haemorrhoids and com-plications of injection sclerotherapy. Ann R Coll Surg Engl 2001 September;83(5):325-8.
229. Orsini C, Brotto M. Immediate pathologic effects on the vein wall of foam sclerotherapy. Dermatol Surg 2007 October;33(10):1250-4.
230. Parsons ME. Sclerotherapy basics. Dermatol Clin 2004 October;22(4):501-8, xi.
231. Parsons ME. Sclerotherapy basics. Dermatol Clin 2004 October;22(4):501-8, xi.
232. Munavalli GS, Weiss RA. Complications of sclerotherapy. Semin Cutan Med Surg 2007 March; 26(1):22-8.
233. Elram R, Wasserberg N. Anorectal necrosis induced by injection sclerotherapy for hemorrhoids. Int J Colorectal Dis 2007 August;22(8):997-8.
234. Electric treatement of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
235. Electric treatement of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication

236. Electric treatement of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
237. Bensaude A, MAY JP. [Treatment of hemorrhoids by physical agents.]. Acta Gastroenterol Belg 1963 December;26:820-34.
238. Hinton CP, Morris DL. A randomized trial comparing direct current therapy and bipolar diathermy in the outpatient treatment of third-degree hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1990 November;33(11):931-2.
239. Norman DA. Direct current electrotherapy of symptomatic hemorrhoid disease. Gastrointest Endosc 1992 July; 38(4):519-20.
240. Peyton TR. Electrosurgery for hemorrhoidectomy. J Natl Med Assoc 1959 September;51:363-6.
241. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
242. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
243. Pfenninger JL, Surrell J. Nonsurgical treatment options for internal hemorrhoids. Am Fam Physician 1995 September 1;52(3):821-41.
244. Sazhin VP, Gostkin PA, Siatkin DA. [Comparative aspects of surgical treatment of hemorrhoid]. Khirurgiia (Mosk) 2003;(1):36-8.
245. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
246. Papis EI. [Electroexcision method of treating hemorrhoids in the acute period]. Vestn Khir Im I I Grek 1979 October;123(10):51-3.
247. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication.
248. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
249. Sazhin VP, Gostkin PA, Siatkin DA, Erokhin I, Galkina LS. [Electrosurgical technologies in hemorrhoidectomy]. Khirurgiia (Mosk) 2005;(8):76-9.
250. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
251. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
252. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
253. Falsetto A, De P, V, Della CM, Castaldo N, Canero A, Cennamo A. Diathermy haemorrhoidectomy: reasons for a therapeutic choice. Ann Ital Chir 2006 March;77(2):155-9.
254. Electric treatment of hemorrhoids. www.hemorrhoids.net. 2007. Ref Type: Internet Communication
255. Arnold S, Antonietti E, Rollinger G, Scheyer M. [Doppler ultrasound assisted hemorrhoid artery ligation. A new therapy in symptomatic hemorrhoids]. Chirurg 2002 March;73(3):269-73.
256. Charua GL, Fonseca ME, Garcia Perez NJ, Osorio Hernandez RM, Navarrete CT, Avendano EO, Guerra Melgar LR. [Hemorrhoidal desarterialization guided by Doppler. A surgical alternative in hemorrhoidal disease management]. Rev Gastroenterol Mex 2004 April;69(2):83-7.
257. Felice G, Privitera A, Ellul E, Klaumann M. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: an alternative to hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 2005 November;48(11):2090-3.
258. Greenberg R, Karin E, Avital S, Skornick Y, Werbin N. First 100 cases with Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. Dis Colon Rectum 2006 April; 49(4):485-9.
259. Jongen J, Peleikis HG. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: an alternative to hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 2006 July;49(7):1082-3.
260. Lopez Ramirez MK, Olivares Becerra JJ, Gonzalez OA. [Doppler-guided hemorrhoidal disarterialization. A surgical alternative in the management of hemorrhoidal disease]. Rev Gastroenterol Mex 2004 October;69(4):290-2.
261. Maggiore D. [Hemorrhoid ligation: a new technique]. G Chir 2001 June;22(6-7):257-60.
262. Aigner F, Bodner G, Conrad F, Mbaka G, Kreczy A, Fritsch H. The superior rectal artery and its branching pattern with regard to its clinical influence on ligation techniques for internal hemorrhoids. Am J Surg 2004 January;187(1):102-8.
263. Marshman D, Huber PJ, Jr., Timmerman W, Simonton CT, Odom FC, Kaplan ER. Hemorrhoidal ligation. A review of efficacy. Dis Colon Rectum 1989 May;32(5):369-71.
264. Accarpio G, Ballari F, Puglisi R, Menoni S, Ravera G, Accarpio FT, Cariati A, Zaffarano R. Outpatient treatment of hemorrhoids with a combined technique: results in 7850 cases. Tech Coloproctol 2002 December;6(3):195-6.
265. Accarpio G, Pozzati A, Papi M, Dardano G, Accarpio V. [Treatment of internal hemorrhoids by the Barron method in association with drug therapy]. Clin Ter 1983 May 15;105(3):215-22.
266. Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. Rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids: results of 500 cases. Dig Surg 2000;17(1):71-6.
267. Buchmann P, Seefeld U. Rubber band ligation for piles can be disastrous in HIV-positive patients. Int J Colorectal Dis 1989;4(1):57-8.
268. Moore BA, Fleshner PR. Rubber band ligation for hemorrhoidal disease can be safely performed in select HIV-positive patients. Dis Colon Rectum 2001 August;44(8):1079-82.
269. Bat L, Melzer E, Koler M, Dreznick Z, Shemesh E. Complications of rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993 March;36(3):287-90.
270. Dixon AR, Harris AM, Baker AR, Barrie WW. Fatal hemorrhage following rubber band ligation of hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1988 February; 31(2):156.
271. Pescatori M, Mattana C, Maria G. Hemorrhoid ligation. Dis Colon Rectum 1987 December;30(12):988-9.
272. Neiger A. Infrared-photo-coagulation for hemorrhoids treatment. Int Surg 1989 July;74(3):142-3.

273. Van Betsbrugge M, Gomez H, Verreet PR. [Infrared coagulation as an aide in proctology]. Acta Chir Belg 1987 September;87(5):287-90.
274. Khurana C, Singh MI, Lal R. Cryosurgery in the treatment of haemorrhoids. J Indian Med Assoc 1982 August 1;79(3):25-7.
275. O'Connor JJ. Cryohemorrhoidectomy: Indications and complications. Dis Colon Rectum 1976 January; 19(1):41-3.
276. Endres JC, Steinhagen RM. Lasers in anorectal surgery. Surg Clin North Am 1994 December;74(6):1415-32.
277. Milligan Et. Haemorrhoidectomy. Proc R Soc Med 1959;52(Suppl):87-8.
278. Bacon HE. Office proctology. Diagnosis and treatment. Postgrad Med 1973 February;53(2):93-7.
279. Parks AG. The surgical treatment of haemorrhoids. Br J Surg 1956 January;43(180):337-51.
280. Ferguson JA, HEATON JR. Closed hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 1959 March;2(2):176-9.
281. Stone HB. VI. Immediate and Late Results of the Whitehead Operation for Hemorrhoids: A Review of 470 Cases. Ann Surg 1913 November;58(5):647-52.
282. Ferguson JA. Whitehead deformity of anus, S-plasty repair. Dis Colon Rectum 1979 July;22(5):286-7.
283. Barrios G, Khubchandani M. Whitehead operation revisited. Dis Colon Rectum 1979 July;22(5):330-2.
284. Procedure for prolapse and hemorrhoids. Clin Privil White Pap 2006 July;(237):1-8.
285. Vavra P, Zonca P, Maly T, Pelikan A. [A new method of therapy of hemorrhoids using the PPH stapler and the Longo technique]. Rozhl Chir 2001 June;80(6):308-10.
286. Kirsch JJ, Staude G, Herold A. [The Longo and Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. A prospective comparative study of 300 patients]. Chirurg 2001 February;72(2):180-5.
287. Khalil KH, O'Bichere A, Sellu D. Randomized clinical trial of sutured versus stapled closed haemorrhoidectomy. Br J Surg 2000 October;87(10):1352-5.
288. Longo A. Treatement of Haemorrhoidal Disease by Reduction of Mucosa and Haemorrhoidal Prolapse with a Circular Stapling Device: A New Procedure. 6-th World Congress of Endoscopic Surgery: Bologna; 1998.
289. Ellman – Surgitron FFPF EMC – Operating manual. 2006.
290. Gupta PJ. Radio surgery: a new tool in proctology practice. Bratisl Lek Listy 2004;105(7-8):270-6.
291. Ellman - Surgitron FFPF EMC - Operating manual. 2006.
292. Goligher JC. Fistula-in-ano: management of perianal suppuration. Dis Colon Rectum 1976 September;19(6):516-7.
293. D'Hoore A, Penninckx F. The pathology of complex fistula in ano. Acta Chir Belg 2000 May;100(3):111-4.
294. Goligher JC. Fistula-in-ano: management of perianal suppuration. Dis Colon Rectum 1976 September;19(6):516-7.
295. D'Hoore A, Penninckx F. The pathology of complex fistula in ano. Acta Chir Belg 2000 May;100(3):111-4.
296. Parks AG, Stitz RW. The treatment of high fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 1976 September;19(6):487-99.
297. Goligher JC. Fistula-in-ano: management of perianal suppuration. Dis Colon Rectum 1976 September; 19(6):516-7.
298. D'Hoore A, Penninckx F. The pathology of complex fistula in ano. Acta Chir Belg 2000 May;100(3):111-4.
299. Parks AG, Stitz RW. The treatment of high fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 1976 September;19(6):487-99.
300. Goligher JC. Fistula-in-ano: management of perianal suppuration. Dis Colon Rectum 1976 September; 19(6):516-7.
301. Cabanie G. Complexicity and unicity of the pathology of intersitial infections and fistula of the anus. Bull Acad Natl Med 1960;144:544-6.
302. Parnaud E. Anal fistulas. J Chir (Paris) 1963;85:77-83.
303. Dennis Zagrodnik II. Fistula-in-Ano. 2007. Ref Type: Internet Communication
304. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November;80(11):1209-13.
305. Goligher JC. Fistula-in-ano: management of perianal suppuration. Dis Colon Rectum 1976 September; 19(6):516-7.
306. Goldstein SD. Anal fissures and fistulas. Postgrad Med 1987 November 15;82(7):86-92.
307. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November; 80(11):1209-13.
308. Strittmatter B. [The anal fistula disease and abscess]. Wien Med Wochenschr 2004;154(3-4):65-8.
309. Goldstein SD. Anal fissures and fistulas. Postgrad Med 1987 November 15;82(7):86-92.
310. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November; 80(11):1209-13.
311. Goldstein SD. Anal fissures and fistulas. Postgrad Med 1987 November 15;82(7):86-92.
312. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November;80(11):1209-13.
313. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November;80(11):1209-13.
314. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November;80(11):1209-13.
315. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November;80(11):1209-13.
316. Goldstein SD. Anal fissures and fistulas. Postgrad Med 1987 November 15;82(7):86-92.
317. Robinson AM, Jr., DeNobile JW. Anorectal abscess and fistula-in-ano. J Natl Med Assoc 1988 November;80(11):1209-13.
318. Ross ST. Fistula in ano. Surg Clin North Am 1988 December;68(6):1417-26.

319. Fasth S. [Fistula in ano]. Lakartidningen 1977 February 16;74(7):536-40.
320. Feeley TM, Rosenberg IL. Malignant change in fistula-in-ano. Ir Med J 1984 October;77(10):326.
321. Schwartz DA PJSW. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. Ann Intern Med 2001;135(10):906-18.
322. Goodsall DH, Ernest Miles W. Classic articles in colonic and rectal surgery. Diseases of the anus and rectum. Dis colon rectum 1982;25(3):262-8.
323. Nwaejike N, Gilliland R. Surgery for fistula-in-ano: an audit of practise of colorectal and general surgeons. Colorectal Dis 2007 October;9(8):749-53.
324. Aminev Am. Should one resect the sphincter ani larga manu? Eksp Khirurgiia 1962;7:61-4.
325. Cabanie G. Pathologic study of fistulizing infections of the anus and consequent fistulas: their treatment on the basis of sound pathologic principles. J Int Coll Surg 1964;42:77-87.
326. Engel AF, Lunniss PJ, Kamm MA, Phillips RK. Sphincteroplasty for incontinence after surgery for idiopathic fistula in ano. Int J Colorectal Dis 1997;12(6):323-5.
327. Mundet-Torrelas C. Surgical treatment of fistula-in-ano. Am J Proctol 1973 April;24(2):130-6.
328. Mackenzie KA. X. Surgical Treatment of Fistula in Ano without Mutilation of the Sphincter. Ann Surg 1911 September;54(3):360-70.
329. Kronborg O. To lay open or excise a fistula-in-ano: a randomized trial. Br J Surg 1985 December;72(12):970.
330. Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. J Med Assoc Thai 2007 March;90(3):581-6.
331. Matos D, Lunniss PJ, Phillips RK. Total sphincter conservation in high fistula in ano: results of a new approach. Br J Surg 1993 June;80(6):802-4.
332. Goligher JC. Fistula-in-ano: management of perianal suppuration. Dis Colon Rectum 1976 September; 19(6):516-7.
333. McCourtney JS, Finlay IG. Setons in the surgical management of fistula in ano. Br J Surg 1995 April;82(4):448-52.
334. Goligher JC. Fistula-in-ano: management of perianal suppuration. Dis Colon Rectum 1976 September;19(6):516-7.
335. Pezim ME. Successful treatment of horseshoe fistula requires deroofing of deep postanal space. Am J Surg 1994 May;167(5):513-5.
336. Parks AG, Stitz RW. The treatment of high fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 1976 September;19(6):487-99.
337. Gupta PJ. Radiosurgical fistulotomy; an alternative to conventional procedure in fistula in ano. Curr Surg 2003 September;60(5):524-8.
338. Swinscoe MT, Ventakasubramaniam AK, Jayne DG. Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. Tech Coloproctol 2005 July;9(2):89-94.
339. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistulae. Colorectal Dis 2004 September;6(5):308-19.
340. Lund JN, Leveson SH. Fibrin glue in the treatment of pilonidal sinus: results of a pilot study. Dis Colon Rectum 2005 May;48(5):1094-6.
341. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003 September;189(3 Suppl):S3-11.
342. Kumar D. Perianal and anorectal conditions. Br J Hosp Med 1996 April 17;55(8):464-7.
343. Stier EA, Krown SE, Chi DS, Brown CL, Chiao EY, Lin O. Anal dysplasia in HIV-infected women with cervical and vulvar dysplasia. J Low Genit Tract Dis 2004 October;8(4):272-5.
344. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003 September;189(3 Suppl):S3-11.
345. Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, Ma Y, Murphy DA, Darragh TM, Farhat S, Wilson CM. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. AIDS 2003 February 14;17(3):311-20.
346. Lodi A, Betti R, Radaelli U, Mauri A, Masnada MC, Marazzini F, Cattaneo M. [Sexually transmitted infections in patients with condylomata acuminata]. Minerva Med 1986 March 10;77(9-10):283-7.
347. Senatori R, Dionisi B, Lippa P, Inghirami P. [Topical imiquimod cream in the treatment of external anogenital warts: personal experience]. Minerva Ginecol 2003 December;55(6):541-6.
348. Senatori R, Dionisi B, Lippa P, Inghirami P. [Topical imiquimod cream in the treatment of external anogenital warts: personal experience]. Minerva Ginecol 2003 December;55(6):541-6.
349. Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW, Blaakaer J, Correa MA, Falk L, Ferenczy AS, Fortier M, Frazer I, Law C, Moller BM, Oyakawa N. Combined therapy trial with interferon alpha-2a and ablative therapy in the treatment of anogenital warts. Genitourin Med 1996 April;72(2):103-7.
350. Senatori R, Dionisi B, Lippa P, Inghirami P. [Topical imiquimod cream in the treatment of external anogenital warts: personal experience]. Minerva Ginecol 2003 December;55(6):541-6.
351. Tuncel A, Gorgu M, Ayhan M, Deren O, Erdogan B. Treatment of anogenital warts by pulsed dye laser. Dermatol Surg 2002 April;28(4):350-2.
352. Myers B, Donovan W. Cryosurgery of the anus. South Med J 1977 January;70(1):17-8.
353. Gupta PJ. Radiofrequency surgery--novel techniques in the treatment of ano-rectal disease. Acta Chir Iugosl 2006;53(2):23-9.
354. Van BM, Gomez H, Verreet PR. [Infrared coagulation as an aide in proctology]. Acta Chir Belg 1987 September;87(5):287-90.
355. McMillan A, Scott GR. Outpatient treatment of perianal warts by scissor excision. Genitourin Med 1987 April;63(2):114-5.

356. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003 September;189(3 Suppl):S3-11.
357. Mohr E. [Anal incontinence (in the elderly)]. Rev Med Liege 1997 April;52(4):251-4.
358. Christiansen J, Roed-Petersen K, Rasmussen OO, Sorensen M. [Anal incontinence--pathophysiology and treatment]. Nord Med 1990;105(6-7):198-9.
359. Denis P, Bercoff E, Bizien MF, Brocker P, Chassagne P, Lamouliatte H, Leroi AM, Perrigot M, Weber J. [Prevalence of anal incontinence in adults]. Gastroenterol Clin Biol 1992;16(4):344-50.
360. Johanson JF LJ. Epidemiology of fecal incontinence: the silent affliction. Am J Gastroentero 1996;91(1):33-6.
361. Kraemer M, Sailer M, Fuchs KH, Thiede A. [Etiology and epidemiology of anal incontinence]. Zentralbl Chir 1996;121(8):624-31.
362. Cerdan J, Cerdan C, Jimenez F. [Anatomy and physiology of continence and defecation]. Cir Esp 2005 December;78 Suppl 3:2-7.
363. Strohmeyer G, Enck P. [Conservative measures in anal incontinence: biofeedback training]. Dtsch Med Wochenschr 1988 November 18;113(46):1787-8.
364. Hiltunen KM, Matikainen M. [Diagnosis and treatment of anal incontinence]. Duodecim 1990;106(14):1045-50.
365. Nielsen MB, Buron B, Christiansen J, Hegedus V. Defecographic findings in patients with anal incontinence and constipation and their relation to rectal emptying. Dis Colon Rectum 1993 September; 36(9):806-9.
366. Scarlett Y. Medical management of fecal incontinence. Gastroenterology 2004 January;126(1 Suppl 1):S55-S63.
367. Scarlett Y. Medical management of fecal incontinence. Gastroenterology 2004 January;126(1 Suppl 1):S55-S63.
368. Meisner H, Borst HG, Knerr H. [Treatment of anal incontinence with percutaneous stimulation of the sphincter]. Munch Med Wochenschr 1968 February 23;110(8):487-91.
369. Naimy N, Lindam AT, Bakka A, Faerden AE, Wiik P, Carlsen E, Nesheim BI. Biofeedback vs. Electrostimulation in the Treatment of Postdelivery Anal Incontinence: A Randomized, Clinical Trial. Dis Colon Rectum 2007 October 4.
370. Shafik A. Mechanism of anal incontinence after obstetric sphincter tears: outcome of anatomic primary repairs. Dis Colon Rectum 2006 September;49(9):1465-6.
371. Miller H. Treatment of anal incontinence. Am J Proctol 1961 October;12:317-24.
372. Blaisdell Pc. Plastic repair of the incontinent sphincter ani. Am J Surg 1950;79(1):174-83.
373. Parks AG MJ. Late repair of injuries of the anal sphincter. Proc R Soc Med 1971;64(12).
374. Slade MS GSSJBECC. Sphincteroplasty for acquired anal incontinence. Dis Colon Rectum 1977;20(1):33-5.
375. Abou-Zeid AA. Preliminary experience in management of fecal incontinence caused by internal anal sphincter injury. Dis Colon Rectum 2000;43(2):198-202.
376. Fang DT NSVFHFGSRD. Overlapping sphincteroplasty for acquired anal incontinence. Dis Colon Rectum 1984;27(11):720-2.
377. Briel JW ZDSW. Factors predictive of outcome after surgery for faecal incontinence. Br J Surg 2001;88(5):729-30.
378. Browning GG MR. Anal sphincter injury. Management and results of Parks sphincter repair. Ann Surg 1984;199(3):351-7.
379. Henry M. Pathogenesis and management of fecal incontinence in the adult. Gastroenterol Clin North Am 1987;16(1):35-45.
380. Keighley MR FJ. Management of faecal incontinence and results of surgical treatment. Br J Surg 1983;70(8):463-8.
381. Osterberg A EE-OKGW. Results of surgical treatment for faecal incontinence. Br J Surg 2007;87(11):1546-52.
382. Parks AG. Royal Society of Medicine, Section of Proctology; Meeting 27 November 1974. President's Address. Anorectal incontinence. Proc R Soc Med 1975;68(11):681-90.
383. Bartolo DC DG. The physiological evaluation of operative repair for incontinence and prolapse. Ciba Found Symp 1990;151:223-35.
384. Orrom WJ MRCHDGMNBD. Comparison of anterior sphincteroplasty and postanal repair in the treatment of idiopathic fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1991;34:305-10.
385. Yoshioka K KM. Critical assessment of the quality of continence after postanal repair for faecal incontinence. Br J Surg 1989;76(10):1054-7.
386. Womack NR MJWN. Prospective study of the effects of postanal repair in neurogenic faecal incontinence. Br J Surg 1988;75(1):48-52.
387. PICKRELL K GNMCCH. Correction of rectal incontinence; transplantation of the gracilis muscle to construct a rectal sphincter. Am J Surg 1955;90(5):721-6.
388. Yoshioka K KM. Clinical and manometric assessment of gracilis muscle transplant for fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1988;31(10):767-9.
389. Melzer B, Knoch HG. [Electrotherapy in anal incontinence]. Zentralbl Chir 1985;110(11):699-704.
390. Prochiantz A, Gross P. Gluteal myoplasty for sphincter replacement: principles, results and prospects. J Pediatr Surg 1982 February;17(1):25-30.
391. Casal E, San IA, Carracedo R, Facal C, Sanchez JA. Artificial bowel sphincter in severe anal incontinence. Colorectal Dis 2004 May;6(3):180-4.
392. www.emedicine.com. Management and Treatement of Pruritus. 2007. Ref Type: Internet Communication.
393. Achten G, Maubenge J. le prurit anal. Arch Fr Mal App Dig 1975;64(7):561-72.
394. www.hemorrhoids.net. Pruritus Ani. 2007. Ref Type: Internet Communication.
395. Duret RL, Duret Cosyns S. Considerations psychosomatiques sur les affections proctologiques. Acta Gastro-ent bel 1965;28:610-30.
396. Friend WG. The cause and treatment of idiopathic pruritus ani. Dis Colon Rectum 1977;20(1):40-2.
397. Shaw RJ, Dayal S, Good J, Bruckner AL, Joshi SV. Psychiatric Medications for the Treatment of Pruritus. Psychosom Med 2007 November 8.

398. www.dermnet.org/systemic/itch. Pruritus (itch). 2006. Ref Type: Internet Communication
399. Berberian BJ BDDLGDRSPSSVBJE. The addition of topical doxepin to corticosteroid therapy: an improved treatment regimen for atopic dermatitis. Int J Dermatol 1999;38(2):145-8.
400. Drake LA CLGRFJRAPSSM. Pharmacokinetics of doxepin in subjects with pruritic atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1999;41(2):209-14.
401. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, *et.al*. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. Am J Clin Dermatol 2006;53(2):121-31.
402. Drake L, Prendergast M, Maher R, *et al*. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2006;44(1):65-72.
403. FDA Public Health Advisory. Elidel (pimecrolimus) cream and Protopic (tacrolimus) ointment. www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel_protopic.htm. 2006. Ref Type: Internet Communication.
404. Gustafsson UM, Graf W, Excision of anal fistula with closure of the internal opening: functional and manometric results, Dis Colon Rectum 2002, 45: 1672-1678.
405. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da SG, Efron J, Weiss EG *et al*., Endorectal advancement flap: are there predictors of failure ?, Dis Colon Rectum 2002, 45: 1616-1621.
406. Champagne BJ, O'Connor LM, Ferguson M, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN, Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long term follow-up, Dis Colon Rectum2006, 49:1817-1821.
407. Ellis CN, Bioprosthetic plugs for complex anal fistulas: an early experience, Curr Surg 2007, 64:36-40.
408. Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN, Efficacy of anal fistula plug vs. Fibrin glue in closure of anorectal fistulas, Dis Colon Rectum 2006, 49: 371-376.
409. Robb BW, Vogler SA, Nussbaum N, Sklow B, Earlz Experience Using Porcine Small Intestinal Submucosa to Repair Fistulas-in-Ano. 8-13 May 2004, Annual Meeting, American Society of Colon and Rectal Surgeons, Dallas, SUA.

Capitolul 50

PATOLOGIA PANCREASULUI

A. ANATOMIA PANCREASULUI
B. PANCREATITA ACUTĂ
C. PANCREATITA CRONICĂ
D. CHISTELE PANCREATICE
E. CANCERUL DE PANCREAS
F. CHIRURGIA LAPAROSCOPICĂ A PANCREASULUI
G TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN
H. NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE
I. TRANSPLANTUL DE INSULE PANCREATICE

A. ANATOMIA PANCREASULUI

CEZAR STROESCU

Pancreasul este o glandă cu secreţie mixtă (endocrină şi exocrină) situată retroperitoneal. Datorită asemănărilor structurale cu glandele salivare pancreasul a fost denumit şi „glanda salivară abdominală" [1].

EMBRIOLOGIE

Embriologic pancreasul derivă din primordiul pancreatic dorsal şi ventral. Primordiul pancreatic dorsal ia naştere din porţiunea dorsală a duodenului în săptămâna a 4-a (ziua 26), ulterior din el derivând corpul şi coada pancreasului. Primodiul pancreatic ventral derivă din baza diverticulului hepatic, în apropierea ductului biliar, din el dezvoltându-se ulterior capul şi procesul uncinat al pancreasului. Fuziunea celor două primordii se produce în săptămâna a 6-a, primordiul ventral situându-se dedesubtul şi înapoia celui dorsal. După momentul fuziunii se produce şi anastomozarea ductelor excretorii principale şi respectiv a porţiunii distale a canalului Wirsung cu coledocul distal, în ziua a 32-a, ceea ce duce la formarea ampulei Vater. Porţiunea terminală a canalului Wirsung derivă din ductul primodiului pancreatic ventral, restul fiind derivat din ductul primordiului pancreatic dorsal. Canalul accesor Santorini derivă din porţiunea proximală ductului pancreasului dorsal [2].

Acinii secretori apar în cursul celei de a 3-a luni, iar insulele Langerhans derivă din acini la sfârşitul lunii a 3-a. Secreţia de insulină se produce începând cu luna a 5-a.

Există două populaţii de celule endodermale care se dezvoltă la nivelul pancreasului unele formând acinii şi ductele pancreatice şi altele care vor forma insulele de celule cu secreţie endocrină.

Pancreasul ventral din care se dezvoltă ulterior capul şi procesul uncinat este situat în mezoduoden având astfel vascularizaţie şi drenaj limfatic comun cu duodenul, coledocul distal şi porţiunea distală a stomacului (arterele gastroduodenală şi pancreaticoduodenală). Pancreasul dorsal şi ulterior corpul şi coada pancreasului situate în mezogastru dorsal împreună cu splina şi porţiunea verticală a stomacului vor avea vascularizaţie şi drenaj limfatic comun (artera splenică şi artera gastrică stângă) [2].

Pancreasul are o formă neregulată, alungit transversal cu extremitatea dreaptă mai voluminoasă şi cea stângă subţiată, are o poziţie transversală, uşor ascendent de la dreapta la stânga şi prezintă o curbură în sens anteroposterior, cu concavitatea posterioară, determinată de coloana vertebrală.

Macroscopic are un aspect lobulat, de culoare roz cenuşie, roşu congestionat în timpul activităţii, consistenţă fermă dar elastică, friabil, cu o lungime cuprinsă între 15–20 cm şi înălţime la nivelul capului de 4–5 cm, cu o grosime de cca 2 cm şi cântăreşte în medie 80 g, la bărbat fiind mai voluminos decât la femeie [1, 3].

CONFIGURAŢIE EXTERIOARĂ

Din punct de vedere anatomic (descriptiv) pancreasul este format din 4 porţiuni: dreaptă, orientată vertical, voluminoasă numită **cap**, o alta orizontală, alungită, orientată uşor spre stânga şi în sus numită **corp** care se termină cu o porţiune subţiată numită **coadă**. Între capul şi coada pancreasului se află o porţiune mai îngustă numită **col/gât/istm.**

Din punct de vedere chirurgical se disting două porţiuni: **capul** şi respectiv **corpul** şi **coada.**

Capul pancreasului (extremitatea dreaptă sau porţiunea verticală) situat în concavitatea duodenului, la dreapta vaselor mezenterice superioare, în dreptul celei de a 2-a vertebre lombare. Este solidar cu cadrul duodenal, canalele excretoare biliare şi pancreatice. Împreună cu duodenul este suspendat de ficat prin ligamentul hepatoduodenal. Din punct de vedere embriologic, anatomic şi chirurgical capul pancreasului, coledocul distal şi duodenul formează o structură inseparabilă, raporturile strânse dintre ele şi vascularizaţia comună făcând imposibilă rezecţia completa a capului pancreasului cu prezervarea duodenului sau cole-

doculuí distal. Singura posibilitate este aşa-numita rezecţie 95% a capului pancreasului care presupune prezervarea unei lame de ţesut pancreatic de-a lungul marginii mediale a duodenului, păstrând astfel vascularizaţia duodenului [2].

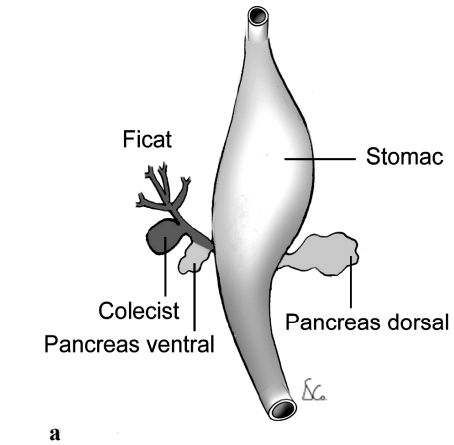
Prezintă o circumferinţă şi doua feţe anterioară şi posterioară. Marginea sa infero-internă se prelungeşte spre linia mediană cu **procesul uncinat** care se încurbează spre medial şi în jos, înapoia vaselor mezenterice superioare. Între capul pancreasului şi procesul uncinat se află o scobitura numita incizura pancreatică.

RAPORTURILE CAPULUI PANCREASULUI

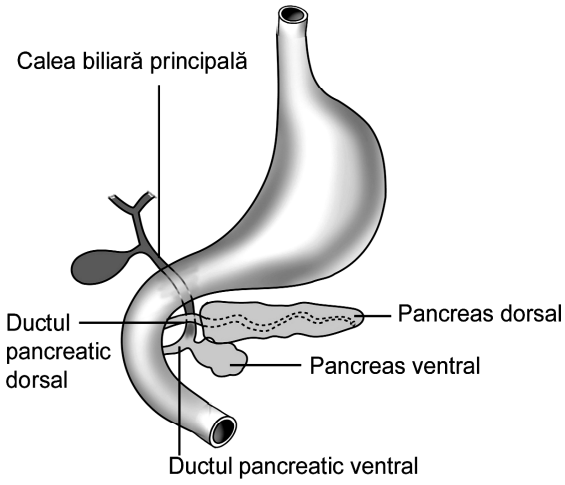
Faţa anterioară a capului pancreasului este împărţită prin inserţia mezocolonului transvers în două porţiuni *supra-* şi *submezocolică*. Porţiunea supramezocolică vine în raport direct cu pilorul şi este încrucişată de artera gastroduodenală ramură din artera hepatică comună. Porţiunea inframezocolică este în raport cu colonul transvers şi rădăcina mezenterului. Pe faţa anterioară a capului pancreasului în paralel cu potcoava duodenală se află arcada pancreatico-duodenală anterioară responsabilă de vascularizaţia duodenului şi a feţei anterioare a pancreasului.

Faţa posterioară a capului pancreasului fixată posterior prin fascia Treitz, ce reprezintă planul de disecţie retroduodenopancreatică are raporturi cu hilul renal şi marginea medială a rinichiului drept, pediculul vascular renal drept, vena cavă inferioară în dreptul abuşării venei renale drepte, vena gonadală dreaptă (ovariană/testiculară) şi stâlpul drept al diafragmului. Simetric, dar în plan posterior faţă de arcada pancreaticoduodenală anterioară se afla arcada pancreaticoduodenală posterioară [1].

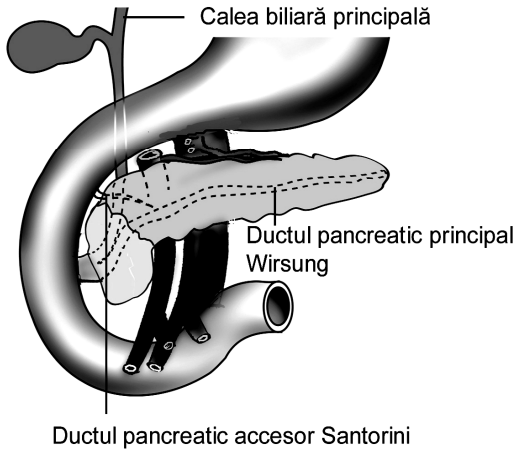
Raportul dintre capul pancreasului si coledocul distal variază existând 4 variante anatomice posibile: cea mai frecventă presupune coledoc distal **parţial intraglandular**, acoperit de o „limbă de ţesut pancreatic"; a doua variantă – coledoc distal **total intraglandular**, acoperit complet de ţesut pancreatic (30%); **coledoc extraglandular**, neacoperit de ţesut pancreatic (16,5%) şi respectiv, coledoc situat într-o incizură pe faţa posterioară a capului pancreasului, înconjurat semicircumferenţial de ţesut pancreatic (9%) [2].



a



b



c

Figura 50.1 a–c. Dezvoltarea embriologică a pancreasului.

Marginea superioară a capului pancreasului este în raport cu bulbul duodenal situat într-un plan mai ventral şi, respectiv, cu pediculul hepatic situat mai dorsal decât pancreasul.

Procesul uncinat este situat posterior de vena portă şi vasele mezenterice superioare şi într-un plan anterior de aortă şi vena cavă inferioară. În secțiune sagitală procesul uncinat este localizat între artera mezenterică superioară şi aortă, vena renală stangă deasupra şi duodenul D3 şi D4 dedesubtul său. Variantele anatomice sunt absența completă a procesului uncinat sau situația în care acesta înconjoară completă dispoziție circumferențială) vasele mezenterice superioare.

Istmul/gâtul/colul pancreasului, segment îngustat situat între cap şi corp cu o lungime de cca 1,5–2 cm este situat în dreptul vertebrei L1, fixat între trunchiul celiac superior şi vasele mezenterice superioare inferior. Gâtul pancreasului reprezintă porțiunea pancreasului ce se află deasupra vaselor mezenterice superioare.

RAPORTURILE ISTMULUI PANCREASULUI

Situat supramezocolic, anterior vine în raport cu fața dorsala a stomacului (pilor) prin bursa omentala, iar superior şi spre dreapta istmului pancreatic din artera gastroduodenală emerge artera pancreatico-duodenală anterosuperioară.

Fața posterioară are raporturi cu originea venei porte care ia naştere din vena mezenterică superioară şi trunchiul venos comun al venei splenice şi mezenterice inferioare. În mod uzual nu există vene anterioare tributare venei porte, dar există numeroase aferențe directe pancreatice laterale în vena portă şi vena mezenterică superioară, care fixează pancreasul la axul vascular mezenterico-portal. La acest nivel în flancul drept al venei porte se varsă câteva vene laterale scurte, iar în cel stâng se abuşează vena gastrică stângă, splenică şi, rareori, separat vena mezenterică inferioară. Astfel, în cadrul duodenopancreatectomiei sunt necesare multiple ligaturi la acest nivel în cursul degajării venei porte.

Marginea superioară a istmului pancreatic este în raport cu trunchiul celiac, iar cea caudală cu vasele mezenterice superioare (vena la dreapta şi artera la stânga).

Corpul pancreasului cu o orientare convexă spre anterior are o formă de prismă triunghiulară, cu 3 fețe – anterioară, posterioară şi inferioară. Este situat la stânga vaselor mezenterice superioare, în dreptul vertebrei L1. Pe fața anterioară în proximitatea capului se afla o proeminență joasă rotunjită – tuberozitatea omentală, iar spre stânga o depresiune largă, impresiunea gastrică în care se aşează stomacul. Pe fața posterioară se descriu două şanțuri în care se află artera şi vena splenică, în timp ce fața inferioară este orientată înspre spațiul submezocolic.

RAPORTURILE CORPULUI PANCREASULUI

Inferior corpul pancreasului vine în raport cu intim cu porțiunea a 4-a duodenului, muşchiului suspensor al lui Treitz, primele anse jejunale şi 1/2 stângă a colonului transvers. Pe sub marginea inferioară spre stânga emerge artera mezenterică superioară, iar spre dreapta, vena mezentrică superioară intră sub pancreas trecând pe deasupra procesului uncinat.

Marginea superioară vine în raport cu trunchiul celiac, artera hepatică comună spre dreapta şi artera splenica spre stânga. Raporturile intime cu plexul celiac explică durerea intensă din cadrul neoplasmului de corp pancreatic.

Anterior, corpul pancreasului este acoperit de peritoneul parietal al bursei omentale prin intermediul căreia vine în raport cu fața posterioară a stomacului. De asemenea, anterior se află mezocolonul transvers, a cărui inserție separă fața anterioară a corpului în două porțiuni superioară şi inferioară. Artera colică medie emerge prin porțiunea inferioară a corpului pancreasului şi este încojurată în traiectul său de cele două foițe ale mezocolonului transvers.

Posterior corpul pancreasului este în raport cu aorta, originea arterei mezenterice superioare, stâlpul stâng al diafragmului, glanda suprarenală stângă, fascia prerenală, vasele renale stângi, rinichiul stâng şi vena splenică. La acest nivel vena splenică este situată cel mai superficial, dar caudal față de artera splenică, şi primeşte numeroase aferențe de la nivelul pancreasului, care trebuie ligaturate în cursul pancreatectomiei corporeo-caudale cu prezervare de splină.

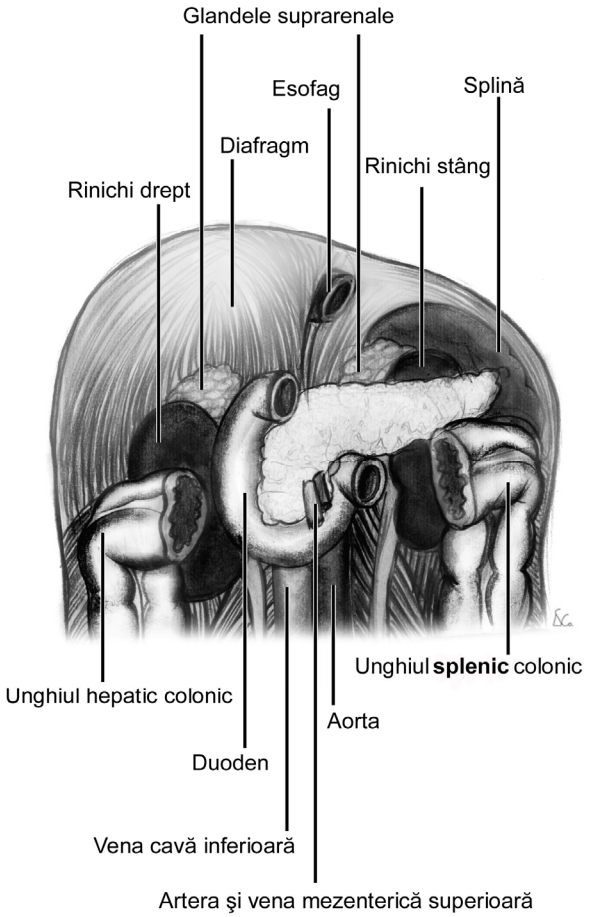


Figura 50.2. Raporturile anterioare ale pancreasului.

Coada pancreasului situată la stânga coloanei vertebrale, orientată oblic cranial până la nivelul vertebrei T12, spre hilul splinei, în continuarea corpului fără a exista o limită de demarcaţie netă între ele. Este relativ mobilă, fiind învelită împreună cu porţiunea terminală a arterei splenice şi porţiunea iniţială a venei splenice în cele două foiţe ale ligamentului splenorenal. Foiţa externă a ligamentului splenorenal se continuă cu foiţa posterioară a ligamentului gastrosplenic ce conţine vasele gastrice scurte, care pot fi astfel lezate în cursul disecţiei. Ligamentul splenorenal este în cea mai mare parte avascular cu excepţia vaselor pediculului splenic.

SITUAŢIE

Pancreasul este situat profund în abdomen, retroperitoneal, aplicat pe coloana vertebrală, corespunzător vertebrei L1, putând urca până la nivelul T12 sau coborî la nivelul L3. Este poziţionat la dreapta splinei şi în stânga duodenului, şi dată fiind inserţia mezocolonului la nivelul feţei sale anterioare este împărţit într-o porţiune supra- şi submezocolică.

MIJLOACELE DE FIXARE

Pancreasul este unul din cele mai fixe organe intrabadominale. Aceasta se datorează conexiunilor cu dudenul, periotoneului, fasciei de coalescenta Treitz, vaselor şi nervilor respectiv presiunii abdominale. Capul pancreasului este mult mai fix decât coada dat fiind raportul intim al acestuia cu cadrul duodenal, comparativ cu coada care este fixată la splină prin ligamentul frenico-splenic.

CANALELE EXCRETOARE ALE PANCREASULUI

Există două canale excretoare ale pancreasului exocrin – canalul Wirsung (principal) şi Santorini (accesoriu).

Canalul Wirsung îşi începe traiectul de la nivelul cozii pancreasului, urmează axul lung al pancreasului, la jumătatea distanţei dintre marginea superioară şi inferioară a pancreasului, orientat uşor înspre posterior. La nivelul corpului şi cozii se varsă în el circa 15–20 de canale tributare, în unghi drept. De asemenea, şi de la nivelul procesului uncinat şi capului pancreasului canalele excretoare de varsă în canalul Wirsung. Ducte excretoare de mici dimensiuni de la nivelul capului pancreasului se pot deschide direct în porţiunea distală intrapancreatică a coledocului [2, 4].

Canalul Wirsung se varsă în duoden fie împreună, fie separat de coledocul distal la nivelul papilei mari într-o cavitate comună numită ampula lui Vater, situată la nivelul peretelui medial al duodenului D2. Există şi varianta vărsării separate a coledocului şi Wirsungului [2].

Topografic canalul Wirsung este situat mai anterior, iar la capătul distal atât canalul Wirsung cât şi coledocul distal posedă inele sfincteriene care se pot contracta separat şi dau naştere sfincterului lui Oddi.

Canalul lui Santorini este de dimensiuni foarte mici, drenează porţiunea anterosuperioară a capului pancreasului fie in duoden la nivelul papilei mici, cazul cel mai frecvent, fie în ductul pancreatic principal. Există variante anatomice în care canalul accesor poate avea dimensiuni superioare canalului Wirsung [2].

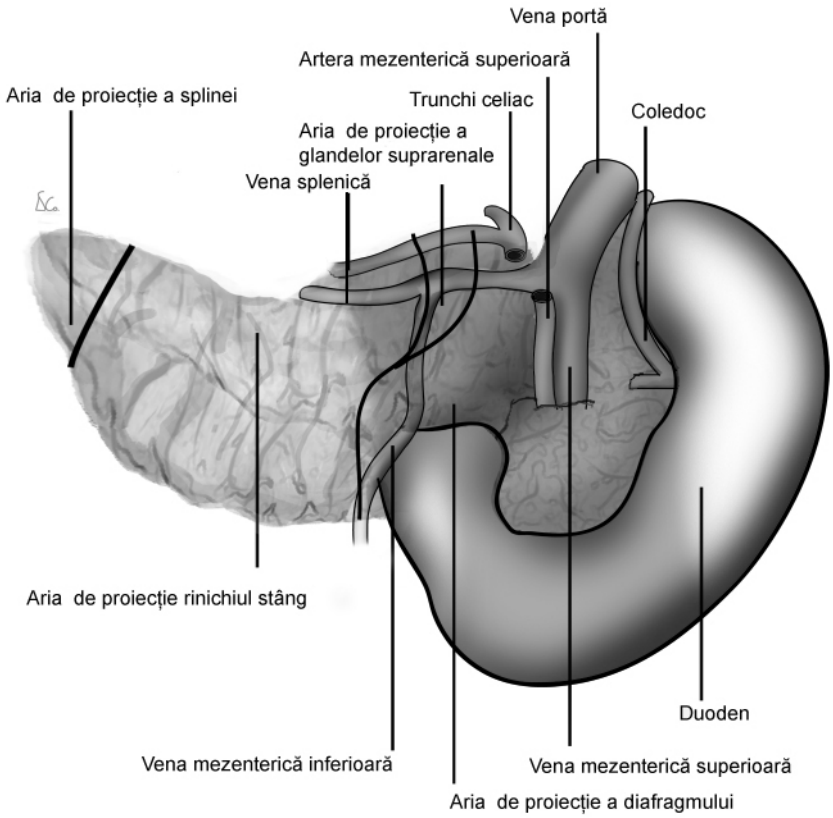


Figura 50.3. Raporturile posterioare ale pancreasului.

VASCULARIZAȚIA PANCREASULUI

Principalele *surse arteriale* ale pancreasului sunt:

- trunchiul celiac *via* artera hepatică comună, gastroduodenală şi respectiv artera splenică;
- artera mezenterică superioară.

Aportul sangvin este cel mai mare la nivelul capului pancreasului şi mai redus la nivelul corpului şi cozii [3].

Artera hepatică comună emite prima ramură majoră artera gastroduodenală, care trece dorsal de porțiunea liberă a bulbului duodenal şi dă ramurile: artera pancreaticoduodenală dreaptă superioară şi inferioară Aceste ramuri formează împreună cu artera pancretico-duodenală stângă emergentă din artera mezenterică superioară, arcadele capului pancreasului. Arcadele pancreatice vascularizează atât capul pancreasului cât şi duodenul.

Artera mezenterică superioară emite ramurile pentru pancreas:

- artera pancreaticoduodenală stângă superioară ale cărei ramuri se anastomozează cu ramurile arterelor pancreatico duodenale drepte superioare şi inferioare;
- artera pancreatică inferioară (p*ancreatica magna*) care se îndreaptă de-a lungul marginii caudale a corpului pancreatic spre coadă şi emite ramuri în „dinți de pieptene" care irigă jumătatea caudală a corpului şi coada pancreasului.

Artera splenică în traiectul său de-a lungul marginii superioare a corpului pancreasului emite între 4 şi 8 ramuri „în dinți de pieptene" ce irigă jumătatea cranială a corpului şi cozii pancreasului. Prima ramură reprezentată de artera pancreatică dorsală din care ia naştere artera pancreatică transversală. Ultima ramură destinată cozii pancreasului este cunoscută sub numele de artera cozii pancreasului [4, 5].

Venele pancreasului satelite sistemului arterial sunt tributare sistemului port. Venele pancreasului se varsă fie direct în vena portă, fie într-una din ramurile sale de origine (mezenterică superioară sau splenică) [3].

Limfaticele pancreasului colectează limfa care se varsă în 4 grupuri ganglionare.

- din jurul arterei mezenterice superioare
- din jurul vaselor splenice
- retrocefalopancreatice
- ligamentul pancreatico-splenic [3].

Inervația pancreasului

Inervația vegetativă a pancreasului este simpatică prin nervii splanhnici stâng (predominant) şi drept (accesoriu) şi respectiv parasimpatică prin nervul vag. Aceste surse de inervație conțin fibre eferente care inervează acinii glandulari, vasele şi ductele pancreatice [4].

STRUCTURA HISTOLOGICĂ

Structura pancreasului caracteristică unei glande cu secreție mixtă exocrină şi endocrină. Este constituit predominant din țesut cu secreție exocrină (acini glandulari) a cărui celule secretă enzimele pancreatice care se elimină printr-o rețea de ducte, care se varsă în canalul colector principal Wirsung şi în final în duoden. Împrăştiate prin țesutul exocrin se află insule de celule ce secretă hormoni direct în circulația sangvină.

Structural pancreasul este divizat în lobuli separați prin septuri conjunctive. Lobulii pancreatici sunt formați din grupuri de celule exocrine, grupate în „ciorchine" denumite acini ce secretă enzimele digestive. Secrețiile exocrine parcurg succesiv ductele intercalate, intralobulare, interlobulare, canalul pancreatic principal şi în final ajung în duoden.

Intercalate prin țesutul pancreatic exocrin se află insulele Langerhans, cca 1 milion, componenta endocrină a pancreasului ce conțin câteva tipuri de celule ce secretă hormoni cei mai importanți fiind insulina şi glucagonul [1, 5].

BIBLIOGRAFIE

1. V Papilian. Pancreasul exocrin. Anatomia Omului, Splanhnologia. Bucureşti: Ed ALL; 2006.
2. J.E.Skandalakis. Pancreas. Skandalakis's Surgical Anatomy. McGraw-Hill's; 2006.
3. I. Juvara, I.Fux, Al.Priscu. Anatomia pancreasului. Chirurgia pancreasului tactică şi tehnică. Bucureşti, Ed. Medicală; 1957. p. 11-8.
4. L.Testut. Annexes du tube digestif en Traite d'anatomie humaine. Sixième edition; Editeurs: Octave Doin et fils, 1911.
5. Henry Gray, Pancreas in Gray's Anatomy, Descriptive and Surgical. Edition 15, Churchill-Livingstone 1995.

B. PANCREATITA ACUTĂ

ION GEORGESCU, EUGEN GEORGESCU, VALERIU SURLIN

Definiţie. Proces inflamator acut al pancreasului cu extensie locală variabilă, la nivelul structurilor învecinate sau la distanţă, la nivelul altor organe şi sisteme. Încadrarea acestui proces inflamator ca pancreatită acută (PA) presupune excluderea imagistică (tomografie computerizată, colangiopancreatografie retrogradă) a modificărilor specifice de pancreatită cronică, altfel nu reprezintă decât o exacerbare a inflamaţiei cronice [1].

ETIOPATOGENIE

Incidenţa bolii este estimată între 4, 8 şi 78, 9% la 100 000 de locuitori. În Anglia, incidenţa este estimată la 38 la 100 000 de locuitori; în Statele Unite, în 1970 – 31, 3 la 100 000, în 1987 63, 1 la 100 000 pentru bărbaţi, 49, 7 la 100 000 pentru femei. După vârsta de 65 de ani 137, 7 şi 130, 8 la 100 000 pentru bărbaţi respectiv femei; în Franţa – 22 la 100 000 de locuitori cu vârste peste 15 ani [1–3].

Datele provin din unităţi spitaliceşti diferite şi depind de modul de colectare şi de capacitatea de diagnostic. Incidenţa reală este dificil de stabilit şi din cauza faptului că unele forme uşoare de boală pot scăpa diagnosticului iar o parte din formele grave (circa 10%), pot deceda înainte de stabilirea diagnosticului.

Boala este întâlnită la orice vârstă, cu incidenţă maximă între 40 şi 60 de ani. Global, există o afectare preponderentă a sexului masculin. La bărbaţi există o incidenţă mai mare a pancreatitei acute de etiologie etanolică; deşi incidenţa litiazei biliare este mai mare în rândul populaţiei feminine, frecvenţa pancreatitei acute de cauză biliară este de obicei, egală între cele două sexe [1, 3].

Nu există determinism sezonier cert al bolii deşi în unele regiuni geografice poate fi corelată cu anumite obiceiuri alimentare tradiţionale.

Mortalitatea prin pancreatită acută variază între 0,9 şi 1,6 la 100 000 de locuitori. Factorii etiologici ai pancreatitei acute (PA) sunt multiplii. Cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de consumul de alcool şi litiaza biliară. Predominanţa sau ponderea uneia sau celeilalte, variază şi în funcţie de capacitatea de diagnostic etiologic [1, 3].

ALCOOLUL

Consumul de alcool este cauza a circa 30% din pancreatitele acute. Mecanismul producerii bolii este necunoscut; există mai multe ipoteze [1, 3].

- teoria refluxului – refluxul conţinutului duodenal prin relaxarea sfincterului Oddi sau refluxul biliar prin spasmul sfincterului Oddi în sistemul canalicular pancreatic, cu creşterea permeabilităţii canalelor pancreatice şi eliberarea bruscă a unor cantităţi mari de enzime activate;
- secreţia unui suc pancreatic bogat în enzime proteolitice şi sărac în inhibitori ai enzimelor proteolitice, care ar permite astfel activarea intrapancreatică a enzimelor;
- secreţia unui suc pancreatic bogat în proteine, cu vâscozitate crescută şi posibilitatea precipitării şi formării de obstacole în canaliculele pancreatice (dopuri de mucus, calculi) şi hiperpresiune retrogradă intracanaliculară secundară,
- teoria toxico-metabolică:
- creşterea hipertrigliceridelor în sânge cu producerea de acizi graşi şi metaboliţi etil-esterici cu acţiune toxică directă asupra pancreasului;
- producerea la nivelul pancreasului de radicali liberi de oxigen cu efect distructiv asupra celulei acinare;
- efect toxic direct asupra celulelor acinare.

Clasic, se consideră că un consum cronic de alcool ar induce pancreatită cronică pe fondul căreia survin atacuri de pancreatită acută. Este dificil de susţinut o astfel de teorie întrucât diagnosticul de pancreatită cronică poate fi stabilit

numai odată cu apariția criteriilor certe de pancreatită cronică (calcificări glandulare, insuficiență pancreatică exocrină şi endocrină, modificări ale canaliculelor etc.) [4]. Aceste modificări pot lipsi la primele atacuri de pancreatită acută etanolică şi numai examenul histopatologic poate certifica existența unui proces de pancreatită cronică [5].

LITIAZA BILIARĂ

În special microlitiaza veziculară şi litiaza coledociană, este responsabilă de 30-60% din pancreatitele acute. Procentul PA biliare variază în funcție de posibilitățile de diagnostic ale litiazei biliare, în special a microlitiazei veziculare şi coledociene. Asocierea cauză–efect este susținută de constatarea că suprimarea colecistului şi eliminarea calculilor din căile biliare extrahepatice anulează riscul de recidivă a bolii [6].

Incidența aproximativă a PA de etiologie biliară este de 6–7% din pacienții cu litiază biliară. Riscul este mai mare la sexul masculin decât la cel feminin dar global, sexul feminin este mai frecvent afectat deoarece şi incidența litiazei biliare este mai mare la acest grup. Dimensiunea şi numărul calculilor cu diametrul sub 5 mm sunt factori independenți de risc de producere a pancreatitei acute [7].

Mecanismul prin care se produce pancreatita acută este reprezentat de obstrucția papilară prin inclavarea unui calcul sau prin edemul papilar determinat de leziunile provocate de pasajul unui calcul prin papilă. Această teorie este susținută de constatarea prezenței calculilor în materiile fecale la peste 90% din pacienții cu pancreatită acută biliară şi prin studiile lui Opie care a constatat prezența unui calcul inclavat în papilă la necropsiile unor pacienți cu pancreatită acută. Deşi la început s-a crezut că responsabil de declanşarea pancreatitei acute ar fi refluxul biliar, printr-un canal comun bilio-pancreatic, se pare însă, că hiperpresiunea intracanaliculară pancreatică prin obstrucție este cea care poate declanşa pancreatita acută. Acest fapt a fost dovedit prin constatarea experimentală că ligatura canalului pancreatic produce pancreatită acută, în absența refluxului biliar şi obstacolului biliar, iar refluxul biliar nu agravează evoluția bolii [3].

În pancreatitele acute de cauză biliară se constată prezența de calculi în vezicula biliară. Incidența calculilor blocați în porțiunea distală a căii biliare principale (CBP) este de numai 3–5%, procent cu atât mai scăzut cu cât intervalul dintre debut şi explorările specifice de depistare este mai lung. Calculii care declanşează procesul de pancreatită acută realizează o obstrucție pasageră a ampulei lui Vater după care se elimină rapid în duoden.

Riscul de pancreatită acută este invers proporțional cu dimensiunea calculilor – 20% pentru calculi sub 3 mm la 1 % pentru cei peste 2 cm [7].

MEDICAMENTELE

Reprezintă a treia cauză de pancreatită acută [8, 9]. Pe baza probabilității relației cauză-efect sunt subîmpărțite în trei categorii:

- cauză certă – utilizarea lor declanşează boala şi produce recidivă la o nouă utilizare. Din această categorie fac parte: 6-mercaptopurina, azatioprina, L-asparaginaza, citozinarabinozida, furosemidul, diuretice tiazidice, estrogeni, metronidazol, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol, acidul valproic;
- cauză probabilă – incidența bolii este mai mare la indivizii care folosesc acest medicament. Din această categorie fac parte: acetaminofenul, alfametildopa, izoniazida, fenforminul, procainamida, sulindacul;
- cauze suspecte – cazuri izolate declanşate de unele medicamente.

CAUZE METABOLICE

Acestea sunt: hiperlipemia (tipurile I, IV şi V) şi hipercalcemia (hiperparatiroidismul). Hiperlipidemia acționează prin creşterea concentrației chilomicronilor în sânge, care poate duce la tulburări la nivelul microcirculației pancreatice sau la eliberarea de acizi graşi liberi în microcirculația pancreatică [10]. Hipercalcemia acționează prin stimularea activării intrapancreatice a enzimelor digestive [11].

TOXINE

Veninul unui scorpion din Trinidad conține o substanță intens secretagogă pancreatică care prin stimularea exagerată a secreției pancreatice poate determina o pancreatită acută [1].

FACTORUL TRAUMATIC

Se referă la două circumstanțe etiologice distincte:

- *pancreatita acută post-traumatică* (2–3%) – întâlnită în contuziile sau plăgile abdominale cu interesarea pancreasului. Deşi nu toate contuziile pancreatice declanşează o PA, aceasta survine aproape constant după plăgile pancreatice.
- *pancreatita acută postoperatorie* (<1%) – apare după traumatism direct în cadrul intervențiilor asupra pancreasului sau organelor învecinate (căi biliare, stomac, duoden, splină), fie după intervenții asociate cu risc de hipotensiune sau embolie arterială: *bypass* cardiopulmonar, transplant renal, transplant cardiac [3].

ALTE CAUZE CARE PRODUC OBSTRUCȚIE CANALICULARĂ

Acestea sunt: tumorile intracanaliculare pancreatice [12, 13], tumorile ampulare şi periampulare, ulcerul duodenal juxtapapilar, diverticulul periampular, paraziți (*Ascaris*, *Clonorchis*), stricturi posttraumatice, pancreas divisum [14], pancreasul inelar.

Tumorile pancreatice

Obstrucția parțială sau totală prin tumoră a canaliculelor pancreatice poate declanşa o pancreatită acută. Acesta poate fi un semn revelator pentru adenocarcinoamele pancreatice în 15% din cazuri, în special pentru tumorile periampulare. Forma clinică este uşoară sau medie. Semnele de alarmă sunt reprezentate de vârsta în jur de 65 de ani, alterarea stării generale, absența semnelor biologice şi radiologice de etiologie biliară, prezența unei tumori pancreatice, leziuni focale de pancreatită la nivel corporeo-caudal, dilatația canalului pancreatic principal în amonte, atrofie corporeo-caudală. Pancreatita acută mai poate fi provocată şi de alte tumori pancreatice – tumori intracanaliculare papilare sau mucinoase, tumori neuroendocrine sau extrapancreatice – metastaze ale unor cancere de sân, renale, melanom, limfom. La un pacient de peste 60 de ani, în lipsa unei etiologii alcoolice sau biliare, excluderea unei patologii tumorale este o prioritate [1].

PANCREATITA ACUTĂ AUTOIMUNĂ

Asocierea pancreatitei acute cu o serie de boli autoimune (colangita sclerozantă primitivă, sindromul Sjogren, ciroza biliară primitivă) este cunoscută, fiind de asemenea descrisă o formă de pancreatită acută autoimună cu infiltrat limfocitar şi plasmocitar, cu scleroză intensă, stenoze canaliculare biliare şi pancreatice, inflamație pancreatică, pancreas pseudotumoral; tumora cefalopancreatică şi stenozele pancreatice şi biliare pot crea confuzia cu cancerul de cap de pancreas. Această formă de pancreatită acută a fost denumită pancreatita acută limfoplasmocitară şi se remite sub tratament cu corticosteroizi [1].

INFECȚIILE

Sunt rar implicate în etiologia pancreatitelor acute (<1%):

- infecțiile virale: parotidita epidemică, virusul Epstein-Barr, coxackie, echovirusurile, varicelo-zoosterian, virusul rujeolic;
- infecții bacteriene: *Mycoplasma pneumoniae, Salmonella, Campylobacter, Mycobacter tuberculosis;*
- SIDA poate fi asociată cu PA deşi apariția pancreatitei acute pare a fi mai degrabă urmarea infecțiilor recurente, neoplasmelor asociate sau drogurilor folosite [1, 3, 6, 15].

PANCREATITA ACUTĂ EREDITARĂ (GENETICĂ)

Cu transmitere autosomal dominantă; apare fie prin activarea intrapancreatică a tripsinei datorită sintezei deficitare a inhibitorilor tripsinici, fie prin sinteza unei forme de tripsină refractară la acțiunea inhibitorilor tripsinei, ambele determinate de o mutație genică. Se caracterizează clinic prin apariția bolii la vârste tinere, cu recidive şi evoluție progresivă spre pancreatită cronică şi asocierea cu cancerul pancreatic [16].

PANCREATITA ACUTĂ POST-CPRE

A apărut odată cu folosirea colangiopancreatografiei retrograde endoscopice (CPRE) în scop terapeutic sau diagnostic [17]. După CPRE s-au demonstrat creşteri tranzitorii ale enzimelor pancreatice în ser, dar fără manifestări clinice. Incidența pancreatitei acute post CPRE variază

între 3 şi 25% în funcţie de scopul pentru care este efectuată, valorile cele mai mici înregistrându-se după explorările în scop diagnostic şi cele mai mari după manometria oddiană [18].

Factorii de risc pentru PA sunt multipli:

- volumul şi presiunea cu care este injectat materialul de contrast,
- caracteristicile materialului de contrast,
- injectarea canalului pancreatic,
- traumatismul ampular rezultat în urma tentativelor repetate de cateterizare,
- afecţiuni subiacente ale canalelor pancreatice.

ANOMALII STRUCTURALE PANCREATICO-DUODENALE

Pancreasul inelar, duplicaţia duodenală, chistele duodenale, diverticulul duodenal sunt citate drept cauze de PA. Patogenia ar putea fi explicată prin creşterea presiunii intraduodenale cu refluxul enzimelor pancreatice în canalul pancreatic principal [3].

DISFUNCŢIA SFINCTERULUI ODDI (DSO) [17]

Este o entitate patologică relativ nouă, fiind recunoscute două tipuri:

- *disfuncţia sfincterului Oddi prin stenoză oddiană*. Fibroza şi stenoza oddiană induc creşteri ale presiunii bazale la nivelul sfincterului de la 15 mmHg, cât este normal, la peste 40 mmHg. Nu este influenţată de administrarea de substanţe cu efect de relaxare a musculaturii netede, de tipul nitriţilor de amil sau nifedipinei. Stenoza oddiană produce PA recidivantă însă este rară ca incidenţă (mai puţin de 10%) şi diagnosticul este destul de uşor de stabilit clinic;
- *disfuncţia sfincterului Oddi prin diskinezie oddiană*. Presiunea bazală la nivelul sfincterului oddian este crescută, însă administrarea de relaxante ale musculaturii netede determină scăderea acesteia. Rolul acestui tip de DSO în producerea PA recidivante este controversat.

Asocierea dintre pancreatita cronică şi DSO nu a fost dovedită cert. În unele studii, sfincterotomia endoscopică la pacienţii cu episoade repetate de PA la care manometria oddiană a pus în evidenţă DSO a dus la eliminarea recidivelor, în alte studii nu [18].

PANCREATITA ACUTĂ IDIOPATICĂ (15–30%)

Include PA rămase fără o cauză decelabilă. După un episod de PA idiopatică foarte puţini pacienţi vor prezenta încă un puseu de PA. Unii autori recomandă ca în PA idiopatice recidivante, în lipsa etiologiei etanolice certe, să fie efectuată colecistectomia laparoscopică, chiar dacă explorarea imagistică nu a evidenţiat litiaza, având în vedere frecvenţa crescută a pancreatitei acute biliare. Atitudinea este discutabilă [6, 19, 20, 21].

PATOGENIE

Momentul iniţial în declanşarea pancreatitei acute este reprezentat de conversia tripsinogenului în tripsină în celulele acinare în cantităţi mai mari decât capacitatea mecanismelor naturale de inactivare a tripsinogenului [22–24]. La ora actuală, una dintre cele mai acceptate teorii referitoare la posibilitatea activării intrapancreatice a tripsinogenului este teoria co-localizării [25], bazată pe constatările obţinute pe modele experimentale realizate pe animale de laborator [26, 27]. Odată activată, tripsina determină activarea tripsinogenului, precursorilor elastazei, fosfolipazei A2, carboxipeptidazei [28]. Pe lângă enzimele pancreatice, tripsina poate activa sistemul complementului şi sistemul kinină-kalicreină. Enzimele pancreatice provoacă distrugeri ale celulelor acinare care determină apariţia unei inflamaţii pancreatice locale, care se poate extinde ulterior la ţesuturile extrapancreatice şi poate deveni sistemică [29]. Distrucţia pancreasului de către enzimele active duce la eliberarea şi activarea unor noi cantităţi de enzime cu toate consecinţele locale şi generale care decurg din aceasta. Eliberarea locală de enzime pancreatice activate produce leziuni ale endoteliului vascular, al spaţiului interstiţial şi al celulelor acinare pancreatice [30, 31]. Apar tulburări ale microcirculaţiei reprezentate prin vasoconstricţie, stază capilară, scăderea saturaţiei locale în oxigen şi ischemie locală progresivă. Aceste tulburări duc la creşterea permeabilităţii locale şi la edem interstiţial. Leziunile vasculare determină insuficienţă microcirculatorie locală şi amplifică leziunile pancreatice [32]. Nu este clar dacă la nivelul pancreasului se produc fenomene

de ischemie-reperfuzie tisulară [33, 34]. Acestea ar putea produce local radicali acizi şi ar putea elibera citokine pro-inflamatorii în circulaţie, responsabile de amplificarea leziunilor locale şi la distanţă. Activarea complementului de către tripsină determină recrutarea de macrofage şi de leucocite polimorfonucleare. Granulocitele şi macrofagele eliberează citokine proinflamatorii (factorul de necroză tumorală, interleukinele 1, 6, 8), metaboliţi ai acidului arahidonic (prostaglandine, factorul de activare trombocitară şi leucotriene), enzime lipolitice şi proteolitice, radicali liberi de oxigen care depăşesc capacitatea locală de protecţie a antioxidanţilor [35, 36]. Sub acţiunea acestor substanţe se produc tulburări microcirculatorii grave cu tromboze şi hemoragii care duc la producerea de necroze locale [37].

În cursul pancreatitei acute se poate produce o alterare a barierei complexe (imunologice, bacteriologice, morfologice) care împiedică în mod normal translocaţia bacteriană din intestin. Unul dintre mecanismele dovedite prin care se alterează această barieră este reprezentat de ischemia intestinală provocată de deschiderea şunturilor arterio-venoase din intestin ca urmare a hipovolemiei şi pancreatitei.

O parte din pacienţii cu pancreatită acută dezvoltă complicaţii sistemice cu apariţia de insuficienţe viscerale. Apariţia sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS) este determinată probabil de enzimele pancreatice activate (fosfolipaza, elastaza, tripsina etc.) şi de citokine (factorul de necroză tumorală, factorul de activare trombocitară) care sunt eliberate în circulaţie [38]:

- ARDS (sindromul de detresă respiratorie acută) este determinat de trombozele microvasculare şi de digestia lecitinei, un component major al surfactantului pulmonar, de către fosfolipaza A,
- Insuficienţa renală a fost explicată prin hipovolemie si hipotensiune [39],
- Insuficienţa cardiovasculară este cauzată de depresia miocardică provocată de apariţia în circulaţie a factorului depresor miocardic şi a şocului determinat de peptidele vasoactive,
- Insuficienţele metabolice sunt reprezentate de hipocalcemie, hiperlipidemie, hiperglicemie cu sau fără cetoacidoză, hipoglicemie. Patogenia hipocalcemiei este multifactorială şi include formarea de săpunuri de calciu, alterarea balanţei hormonale (hormonul paratiroidian, calcitonina, glucagon), fixarea calciului de către complexele albumină acizi graşi, translocaţia intracelulară a calciului. Apariţia lor nu poate fi anticipată pe baza gradului de extensie al necrozei sau din prezenţa sau absenţa acesteia.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Există două tipuri morfologice de pancreatită acută: edematoasă şi necrozantă [6, 20]:

PA edematoasă – pancreasul este tumefiat, turgescent, mai mult sau mai puţin congestionat, lobulaţia mai accentuată. Microscopic se constată: edem interstiţial care disociază lobulii şi acinii pancreatici, dilataţie capilară importantă, necroza ţesutului adipos intra sau peripancreatic, infiltrat inflamator. Necroza ţesutului adipos peripancreatic sau la distanţă poate fi prezentă sau absentă.

PA necrozantă prezintă următoarele aspecte:

- *macroscopic*: pancreasul apare mărit de volum, cu aspect şi coloraţie variabilă, roşu închis sau roz cu pete hemoragice, cenuşiu cu pete de citosteatonecroză; uneori suprafaţa glandei este brăzdată de travee negricioase, hemoragice, care-i dau un aspect marmorat. Când hemoragia intraglandulară este importantă, glanda este parţial sau în totalitate ocupată de un hematom voluminos şi dur; uneori toată glanda este infarctizată, fiind transformată într-o magmă sângerândă, de culoare cenuşie, cu sânge parţial hemolizat şi sfaceluri glandulare. Pe secţiune, parenchimul pancreatic are aspect de mozaic: aspectul cenuşiu corespunde necrozei lobulilor pancreatici, aspectul gălbui necrozei ţesutului adipos, iar cel roşietic zonelor hemoragice;
- *microscopic*: edem interstiţial, infiltrat inflamator cu leucocite polimorfonucleare şi limfocite, necroza ţesutului adipos intra- şi peripancreatic, necroza parenchimului pan-

creatic propriu-zis (celule acinare, insulele Langerhans, celulele sistemului canalar pancreatic), tromboze vasculare şi hemoragii intraparenchimatoase. Deoarece s-a demonstrat că hemoragia este prezentă inconstant, s-a renunţat la denumirea de pancreatită acută necrotico-hemoragică.

Cele două forme anatomo-patologice sunt complet diferite şi nu reprezintă stadii evolutive ale aceleiaşi boli [40]. Leziunile sunt deplin constituite la 3–4 zile de la debut, moment în care se poate face cu exactitate diferenţa între cele două forme.

În pancreatita acută pot apărea leziuni morfologice intra-abdominale extrapancreatice:

– revărsat intraperitoneal sero-hematic, bogat în enzime;

– peritoneul parietal, visceral şi mezourile sunt infiltrate, edematiate şi congestionate; se constată pete de citosteatonecroză la baza mezenterului şi mezocolonului, la nivelul ligamentelor hepatice şi a marelui epiplon;

– la nivelul tubului digestiv atât la segmentele din imediata vecinătate a pancreasului (duoden, stomac), cât şi la segmente aflate la distanţă (jejun, ileon, colon): gastrite şi/sau duodenite cu ulceraţii acute multiple, care pot evolua spre sângerare (hemoragie digestivă superioară – HDS) sau perforaţie; hematoame parietale la nivelul duodenului, cu stenoze secundare obstructive; perforaţii jejunale sau colice;

– la nivelul ficatului pot fi întâlnite leziuni de tip angiocolitic sau focare de necroză intrahepatică de tip infarct, care se pot transforma în abcese. Vezicula biliară, cu sau fără calculi, poate fi uneori congestivă şi atonă, alteori destinsă, în tensiune, cu aspect de colecistită acută şi evoluţie spre gangrenă şi perforaţie. Calea biliară principală poate fi afectată în grade variate, de la simpla dilataţie a segmentului supraduodenal, până la complicaţii grave de tipul necrozei şi perforaţiei, urmate de peritonită biliară, colecţii biliare sau celulite retroperitonale extrem de grave;

– la nivelul splinei şi sistemului port: infarcte şi rupturi splenice, tromboze şi rupturi ale venei splenice sau ale confluentului spleno-mezaraic; tromboza venei porte şi hipertensiune portală cu H.D.S prin ruptura varicelor esofagiene; anevrisme ale venei splenice;

– revărsatul enzimatic pancreatic în spaţiul retroperitoneal se infiltrează în jurul tuturor formaţiunilor anatomice ale acestuia (vase mari, ţesut nervos simpatic, rinichi, uretere, glande suprarenale) determinând iritaţii şi leziuni ale acestora. Celulita retroperitoneală, consecutivă grefării microbiene secundare, este o leziune extrem de gravă, greu de stăpânit;

– la nivelul glandelor suprarenale pot fi întâlnite sufuziuni sangvine, edem şi focare de necroză hemoragică;

– la nivelul rinichiului se întâlnesc leziuni combinate, interesând glomerulii, tubii renali şi interstiţiul, realizând o *nefrită tubulo-interstiţială* cu „glomeruli fără sânge”, care va determina o necroză cu excludere corticală, similară celei din şocul arşilor.

Leziunile viscerale extraabdominale pot fi:

– pleuro-pulmonare – congestii pulmonare şi în special revărsate pleurale, mai frecvent de partea stângă, cu lichid de aspect sero-hematic, bogat în enzime pancreatice;
– cardio-pericardice – miocardite parenchimatoase şi/sau interstiţiale, infarcte miocardice prin tromboză coronariană, citosteatonecroză şi revărsate pericardice cu lichid sero-hematic, bogat în enzime pancreatice;
– cerebrale – edem şi congestie cerebrală, leziuni necrotico-hemoragice cerebrale, degenerescenţă mielinică, hemoragii meningeale; de remarcat că leziunile cerebrale (edem, hemoragie şi necroză) sunt similare cu cele provocate de tripsină în toate ţesuturile;
– alte leziuni: leziuni de citosteatonecroză la nivelul măduvei osoase, leziuni cutanate şi musculare, artrite cu lichid cu activitate lipazică şi triptică crescută.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al pancreatitei acute este foarte variabil şi poate fi uşor confundată cu alte sindroame abdominale acute. Simptomul dominant este durerea, al cărei moment de apariţie

constituie momentul de debut al bolii. Debutul este brusc, de regulă într-un context de suferinţă biliară sau de consum cronic de alcool [6]. Instalarea durerii este bruscă, rapidă dar nu atât de brutală ca durerea din perforaţiile viscerelor cavitare. Ocazional, durerea creşte progresiv în intensitate şi necesită câteva ore ca să atingă maximul de intensitate. Intensitatea poate să varieze cu poziţia. Frecvent, durerea este insuportabilă, constantă, refractară la antialgice. Localizarea este în întreg abdomenul superior, epigastrică, în hipocondrul drept sau, uneori, în hipocondrul stâng. Este posibilă şi localizarea în hipogastru explicată prin progresiunea rapidă a exudatului pancreatic prin firida parieto-colică stângă. Iradierea durerii în bară către spate apare la circa jumătate din pacienţi. Durerea care ţine numai câteva ore după care dispare sugerează altă boală (exemplu, colică biliară sau ulcer peptic). Durerea este însoţită de greaţă şi de vărsături în circa 90% din cazuri.

Vărsăturile pot fi abundente, dar nu incoercibile; repetate, pot dura ore întregi, se însoţesc de eructaţii şi nu ameliorează durerea, conţinutul este gastric sau duodenal, nu fecaloid. Cauza poate fi reprezentată de durerea intensă sau inflamaţia peretelui posterior gastric.

Tulburările de tranzit sunt constant prezente şi se manifestă în cele mai multe cazuri ca un sindrom ocluziv datorat fie unei ocluzii dinamice reflexe, fie unei ocluzii mecanice adevărate înalte prin comprimarea D_2 sau a unghiului duodeno-jejunal de către pancreasul mărit de volum. Alteori tulburările de tranzit se materializează printr-un sindrom diareic, ca rezultat al hiperkineziei jejuno-ileale, secundare eliberării de histamină [1].

Examenul clinic oferă date variabile ca tip şi grad de intensitate. Pacientul cu pancreatită acută este agitat, cu schimbări dese de poziţie în căutarea unei poziţii antalgice pe care nu reuşeşte să o găsească spre deosebire de pacienţii cu perforaţii ale viscerelor cavitare, care sunt imobili, din cauză că cea mai mică mişcare le accentuează durerea.

Starea generală este de regulă alterată, bolnavul anxios, uneori în comă.

Febra poate fi prezentă în faza acută a bolii, fiind determinată de citokinele proinflamatorii; lipseşte la debut, fiind prezentă în perioada de stare, cu valori între 37,5–38,5ºC. Este o hipertermie aseptică, determinată de pătrunderea în torentul circulator a proteinelor şi enzimelor rezultate din autodigestia pancreatică – „febra polipeptidică". Persistenţa febrei este un semn de gravitate, iar febra de tip oscilant care apare după ziua a 7-a de boală, semnifică suprainfecţia focarelor necrotice pancreatice sau extrapancreatice, cu constituirea complicaţiilor supurative [40].

Tegumentele şi mucoasele pot fi uscate, deshidratate, cu pliul tegumentar persistent ca urmare a hipovolemiei şi deshidratării extracelulare. Venele de la nivelul tegumentului pot fi de asemenea colabate din acelaşi motiv. Icterul sclerotegumentar apare ca urmare a obstrucţiei biliare sau unei afecţiuni hepatice asociate.

Cianoza poate fi prezentă de în cazurile grave.

Examenul abdomenului evidenţiază distensie abdominală uniformă sau localizată în epigastru, hipocondrul drept sau stâng. Respiraţia abdominală este prezentă, semn util diagnosticului diferenţial cu o peritonită.

Palparea obiectivează durerea difuză vie în epigastru şi hipocondrul stâng şi/sau o împăstare localizată în epigastru, hipocondrul drept şi/sau stâng, sau o împăstare transversală supraombilicală în funcţie de localizarea şi întinderea leziunilor necrotice. În general, apărarea şi contractura musculară lipsesc în pancreatita acută; este totuşi prezentă o uşoară rezistenţă musculară, pe fondul distensiei abdominale localizate sau generalizate. Dacă este prezentă, apărarea musculară semnifică iritaţia peritoneală determinată de prezenţa exudatului peritoneal bogat în enzime proteolitice sau chiar suprainfectat. Palparea pune în valoare durerea provocată, fiind descrise puncte dureroase patognomonice: punctul Mayo-Robson (unghiul costo-vertebral stâng) şi punctul Mallet-Guy (subcostal stâng).

Percuţia epigastrului, hipocondrului drept şi stâng este dureroasă – semnul clopoţelului (Mandel); matitatea hepatică este prezentă, semn important de diferenţiere cu ulcerul gastro-duodenal perforat. Matitatea deplasabilă pe flancuri traduce prezenţa revărsatului peritoneal. Uneori percuţia poate evidenţia o zonă de

hipersonoritate situată transversal în abdomenul superior (semnul Gobiet), determinată de distensia reflexă a colonului transvers, secundară difuziunii enzimelor pancreatice proteolitice între foițele mezocolonului transvers.

Ascultația abdomenului consfințește prezența ileusului paralitic ce însoțește pancreatita acută, obiectivat prin absența zgomotelor hidro-aerice.

Tuşeul rectal şi/sau vaginal este negativ în majoritatea cazurilor, sau evidențiază sensibilitatea şi bombarea Douglasului, ca expresie a prezenței exudatului peritoneal.

Semne generale în pancreatita acută gravă:

- semne cardiovasculare: tahicardie > 100 bătăi/min, hipotensiune cu tendință la colaps, semne de revărsat pericardic;
- semne respiratorii: tahipnee, respirație superficială, dispnee, matitate bazală pulmonară. Se datorează limitării mişcărilor respiratorii induse de durere şi distensia abdominală, revărsatele pleurale şi/sau procesele pneumonice;
- semne neurologice: dezorientare, confuzie, somnolență, comă. Se datorează encefalopatiei enzimatice, tulburărilor hidro-electrolitice şi/sau sindromului infecțios, sevrajului consumului de alcool;
- prezența echimozelor pe flancuri (semnul Grey-Turner) sau periombilical (semnul Cullen) la debut indică o pancreatită acută necrotică severă. Dacă apar tardiv (la 3–4 zile de la debut) valoarea diagnostică este mai puțin importantă, dar reprezintă un criteriu de prognostic grav;
- oliguria cu albuminurie şi sediment urinar patologic (cilindrurie, leucociturie şi hematurie), întâlnită în 50–60% din cazuri, traduce o coafectare renală ce însumează acțiunea conjugată a trei mecanisme patogenice:
  - acțiunea directă a enzimelor pancreatice asupra parenchimului renal, realizând o nefrită tubulo-interstițială;
  - colapsul circulator, care compromite funcția renală prin scăderea perfuziei renale şi anoxie;
  - coagularea diseminată intravasculară, care antrenează ischemia funcțională a cortexului renal.

Şocul (15–50%) este franc manifest în special în formele necrotice severe. Şocul pancreatic este un şoc complex, dar exprimarea sa clinică este dominată de hipovolemia acută, colapsul cardiovascular şi hipotensiunea fiind elementele principale [38]. Față de alte forme de şoc, şocul pancreatic are câteva particularități definitorii:

- coloraţia roşie a feței, datorită descărcării de histamină, contrastând în mod evident cu gravitatea şi amploarea fenomenelor hemodinamice;
- gravitatea deosebită datorită sumării următorilor factori fiziopatologici: spolierea importantă a organismului de volum circulant (30–40%) prin: exudat sero-sanghinolent intraperitoneal, edem al tubului digestiv, mezourilor şi epiplooanelor, edem retroperitoneal, exudate pleurale şi pericardice, pierderi hidroelectrolitice prin vărsături, febră, diaree etc.; iritația marilor plexuri nervoase abdominale prin distensia capsulei pancreatice şi/sau prin acțiunea directă a enzimelor pancreatice; eliberarea în circulație a unor substanțe vasodilatatoare şi hipotensoare (histamina şi kininele plasmatice) şi coafectarea pluriviscerală secundară toxemiei enzimatice, cu leziuni miocardice, pulmonare, renale, hepatice, cerebrale etc.

Semne neobişnuite:

- necroză grăsoasă subcutanată nodulară, sub forma unor noduli de 0,5–2 cm diametru care apar de obicei la nivelul extremităților distale, pielea capului, trunchi, fese. Dispar la finalul atacului acut de pancreatită [3];
- tromboflebită a membrelor inferioare;
- poliartrită.

Alte semne:

- hepatomegalia, angioamele stelate, îngroşarea tecilor palmare evocă etiologia alcoolică;
- xantoamele şi lipemia retinalis sugerează hipertrigliceridemie.

INVESTIGAȚIILE PARACLINICE

Cuprind o serie de teste utile pentru diagnostic:

- enzimele pancreatice serice şi urinare;
- produşi de secreție pancreatică în ser şi urină;

– markeri nespecifici ai inflamației;
– alte teste.

ENZIMELE PANCREATICE

Dozarea *amilazei pancreatice* serice (izoamilaza pancreatică) este un test rapid, simplu şi ieftin. În pancreatita acută titrul seric creşte la 10–12 ore de la debut şi apoi este rapid eliminată din sânge (timpul de înjumătățire este de 10 ore). Persistă în ser circa 3–5 zile. Din păcate simpla creştere a valorii serice nu este 100% specifică. Există situații în care amilazemia poate fi normală sau minim crescută în pancreatitele acute fulminante, la bolnavii cu pancreatite cronice deoarece celulele acinare s-au împuținat din cauza atacurilor repetate distructive. Amilazele serice mai pot fi normale în pancreatitele acute cu hipertrigliceridemie datorită prezenței unui inhibitor al amilazelor. Diluția seriată a serului poate identifica hiperamilazemia în aceste cazuri. Alte boli care pot determina hiperamilazemie sunt: complicațiile pancreatitei acute, exacerbările acute ale pancreatitei cronice, tumorile pancreatice, chistele pancreatice, colecistita acută, litiaza coledociană, perforațiile viscerelor cavitare; infarctul enteromezenteric, apendicita acută, sarcina extrauterină ruptă şi salpingita acută, boli ale glandelor salivare, oreionul, alcoolul, alte tumori, chistele ovariene, cancerul pulmonar. Din aceste motive sunt luate în considerare creşterile amilazemiei la peste trei ori valorile normale [6, 20].

Sensibilitatea şi specificitatea amilazemiei este de 83% şi respectiv 88%.

Amilaza urinară (amilazuria) crescută este expresia filtrării glomerulare a amilazelor serice în concentrații crescute şi lipsa reabsorbției tubulare. Valorile crescute ale amilazuriei persistă mai mult decât cele ale amilazemiei.

Dozarea izoamilazei pancreatice şi a amilazei urinare nu contribuie cu nimic în plus la diagnostic față de lipazemie.

Lipazemia. Sensibilitatea şi specificitatea lipazemiei este de 94% şi respectiv 96%. Sensibilitatea acestui test este între 85 şi 100%. Are o specificitate superioară datorită faptului că lipaza serică este în mare majoritate de origine pancreatică în timp ce amilazemia poate avea mai multe surse. Creşte din prima zi şi se menține în ser ceva mai mult decât amilazemia. Specificitatea lipazemiei este diminuată de creşterea ei în alte afecțiuni: insuficiența renală gravă, perforații de viscer cavitar.

Alte enzime pancreatice (fosfolipaza A şi A2, tripsina; lipaza carboxilesterică, carboxipeptidaza A, elastaza, ribonucleaza) nu şi-au dovedit eficacitatea ca teste de rutină în diagnosticul PA. Determinarea tripsinogenului 2 pe bandeleta urinară ar putea fi un test util în serviciul de urgență pentru excluderea diagnosticului de pancreatită acută având în vedere valoarea sa predictiv negativă de 99% [6].

Alți produşi de secreție pancreatică non-enzimatici: PAP *(pancreatitis associated protein*) şi PSP *(pancreatic specific protein)* au o sensibilitate similară cu testele obişnuite, dar pot fi utile în aprecierea prognosticului deoarece înregistrează valori mai mari în primele 24 de ore în PA severă decât în formele uşoare. TAP (*tripsinogen activation peptide*) fiind un produs de activare al tripsinogenului în tripsină poate detecta PA; nivelurile urinare crescute sunt un indicator de PA gravă [41].

Sindromul biologic al icterului mecanic (bilirubinemia crescută pe seama celei directe, fosfatazele alcaline şi colesterolul crescute) reprezintă o baterie de teste utile pentru precizarea originii mecanice, hemolitice sau celulare a icterului care însoțeşte pancreatita acută.

Glicemia. Insulele Langerhans sunt de regulă mult mai rezistente față de acțiunea enzimelor proteolitice decât restul țesutului pancreatic. Hiperglicemia la un bolnav fără un diabet cunoscut în antecedente are valoare diagnostică şi prognostică; valorile peste 2 g ‰ indică de regulă un prognostic defavorabil [20].

VSH-ul poate atinge valori mari în formele necrotice; nu este un test specific, dar are valoare de test evolutiv în necrozele infectate.

Hemoleucograma arată de regulă o hiperleucocitoză cu valori ridicate (15 000–20 000), dar fără specificitate. Hematocritul >47% poate semnifica prezența unei pancreatite acute severe.

Hipocalcemia – constantă, se datorează utilizării calciului în formarea leziunilor de citosteatonecro-

ză; urmărirea în dinamică a calciului este un test util, deoarece hipocalcemia persistă şi după normalizarea amilazemiei.

Ionograma arată de regulă o hipoelectrolitemie globală, secundară pierderilor hidro-electrolitice importante care au loc în evoluţia pancreatitei acute: hiponatremia este consecinţa pierderilor lichidiene în sectorul III, pierderilor prin vărsătură, aspiraţiilor digestive, secreţiilor la nivelul plăgii operatorii, etc.; clorul urmează variaţiile Na^+, cu menţiunea că hipocloremia este mult mai accentuată în formele peritonitice şi pseudooocluzive. Potasiul poate suferi variaţii în ambele sensuri: hipopotasemie datorită pierderilor ionice în cadrul hipoelectrolitemiei globale, fără semnificaţie prognostică, uşor compensată prin administrarea de K^+ sau hiperpotasemie, cu semnificaţie prognostică severă, deoarece apare ca urmare a eliberării K^+ la nivelul ţesuturilor necrozate, a hemolizei şi insuficienţei renale acute.

Ureea sanghină este constant crescută ca urmare a insuficienţei renale acute, tulburărilor electrolitice şi catabolismului proteic.

Proteina C reactivă, reactant de fază acută, deşi nu este specifică pentru pancreatita acută, poate oferi câteva indicaţii de ordin prognostic, astfel, valoarea dublă faţă de normal (≥10 mg%) la 24–48 ore de la debut semnifică prezenţa unei pancreatite acute severe [6].

DIAGNOSTIC IMAGISTIC

RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ SIMPLĂ

Are o contribuţie limitată în stabilirea diagnosticului de pancreatită acută; este în primul rând utilă pentru diagnosticul diferenţial cu peritonitele acute prin perforaţia viscerelor cavitare (pneumoperitoneul) [1, 2]. Există totuşi câteva semne directe şi/sau indirecte, care pot fi evidenţiate pe o radiografie abdominală simplă:

- semne directe: mărirea umbrei pancreasului situată în faţa primelor vertebre lombare; opacitate de înălţime variabilă situată între stomac şi colon, ambele destinse de conţinut gazos; calcificări în aria de proiecţie a pancreasului; calculi biliari radioopaci, sugerând o pancreatită acută de origine biliară;
- semne indirecte: distensia gazoasă a bulbului duodenal; distensia primei anse jejunale – „ansa sentinelă"; distensia gazoasă a colonului transvers.

RADIOGRAFIA PULMONARĂ

Poate evidenţia ascensionarea hemidiafragmului, pleurezie bilaterală sau numai stângă, rar dreaptă, atelectazie bazală, condensare pulmonară, rar, pericardită.

ECOGRAFIA ABDOMINALĂ

La debutul bolii, vizualizarea pancreasului este dificilă sau imposibilă din cauza meteorismului abdominal. Când poate fi vizualizat, este mărit difuz şi hipoecogen. Poate detecta litiaza veziculară, dilataţia CBP, ascita. Deşi ecografia nu este cea mai performantă metodă pentru aprecierea extensiei peripancreatice a bolii sau a necrozei pancreatice, poate fi uneori utilă (fig. 50.4 şi 50.5). Poate diagnostica şi aprecia evoluţia unui pseudochist pancreatic [6].

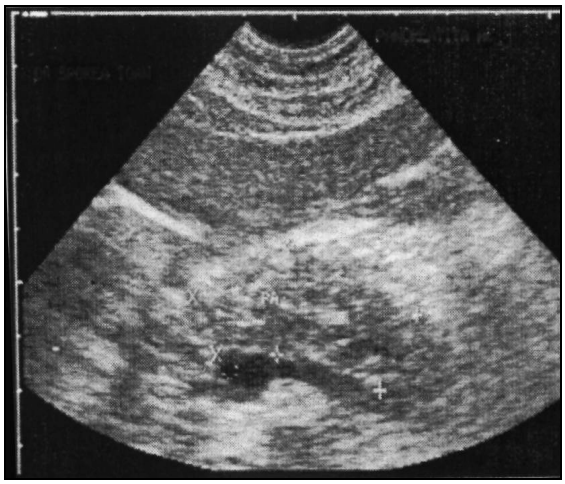


Figura 50.4. Ecografie abdominală: pancreas mărit de volum difuz conturat – aspect de PA edematoasă.

ECOGRAFIA ENDOSCOPICĂ

Ecografia endoscopică (EE) are rezoluţie superioară ecografiei transabdominale, însă este mai puţin utilă în pancreatita acută. Marele merit al acestei explorări este că, spre deosebire de CPRE, care are risc de agravare a PA, de infectare prin introducere de germeni în căile intrapancreatice, este o metodă neinvazivă de diagnostic a litiazei coledociene. Astfel, folosirea EE ar determina scăderea numărului de CPRE-uri diagnostice,

limitând această metodă numai la intenţiile terapeutice. Nu este indicată pentru diagnosticul pancreatitei acute.

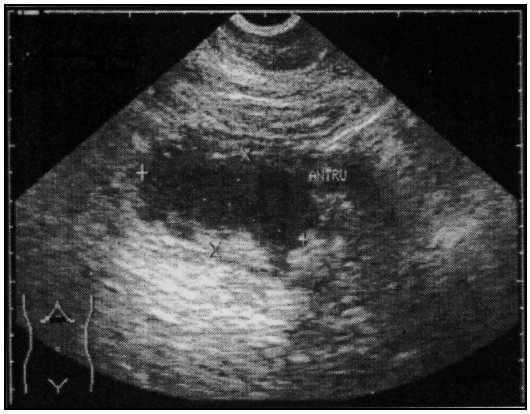


Figura 50.5. Ecografie abdominală: fuzee peripancreatice şi în spaţiul pararenal anterior stâng – pancreatită acută necrotico-hemoragică.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Tomografia computerizată (TC) este cea mai importantă explorare imagistică pentru diagnosticul pancreatitei acute şi a complicaţiilor intra-abdominale. Tehnica uzuală este cea a TC spirale cu injecţie intravenoasă de contrastant iodat, eventual administrat şi pe cale orală concomitent. Maximul de informaţii despre remanierile morfologice pancreatice şi peripancreatice sunt obţinute în zilele 3–4 de la debut [42].

Indicaţiile propuse sunt [43]:

- diagnostic clinic incert (primele 72 ore), excluderea altor cauze de abdomen acut chirurgical;
- hiperamilazemie + semne clinice de pancreatită acută severă;
- Scor Ranson > 3 sau APACHE II >8;
- absenţa răspunsului terapeutic după 72 ore de tratament conservator;
- apariţia complicaţiilor.

Contraindicaţiile sunt reprezentate de alergia gravă la substanţa de contrast (şoc anafilactic, detresă respiratorie), insuficienţa renală cu creatinină peste 2 mg/dl. La pacienţii cu insuficienţă renală cronică (IRC) cronică în program de dializă poate fi utilizată. Teoria conform căreia substanţa de contrast iodată ar agrava necroza pancreatică nu a fost dovedită.

Momentul executării examenului tomografic poate fi:

La debut:

- la internare dacă datele clinice şi biologice nu au permis stabilirea diagnosticului de PA şi există suspiciunea bolii;
- la pacienţii cu pancreatită acută severă după scorurile bioclinice Ranson sau APACHE II care nu prezintă o ameliorare clinică evidentă după 72 de ore de tratament medical;
- la pacienţii care sub tratament medical conservator prezintă o ameliorare clinică dar starea generală se înrăutăţeşte apoi brusc indicând apariţia unei complicaţii (febră, durere, intoleranţă pentru alimentaţia orală, hipotensiune, scăderea hematocritului).

Urmărirea CT:

1. repetarea tomografiei computerizate în cazul în care explorarea iniţială a arătat o pancreatită acută de grad A–C, cu index de severitate computer-tomografică între 0–3 se recomandă numai dacă există o schimbare în tabloul clinic al pacientului ce indică apariţia unei complicaţii.
2. dacă aspectul tomografic iniţial a fost de grad D–E cu scor de severitate computer-tomografic între 3–10 se indică repetarea CT după 7–10 zile. Evoluţia favorabilă din punct de vedere clinic corespunde cu evoluţia favorabilă a modificărilor morfologice pancreatice şi peripancreatice. Astfel nu mai este necesară repetarea CT decât dacă apar modificări în sensul unei evoluţii clinice nefavorabile. Având în vedere că unele complicaţii se pot dezvolta aproape asimptomatic, de exemplu pseudochistul pancreatic, se poate efectua un CT la ieşirea din spital pentru a verifica evoluţia leziunilor de grad D–E [6, 20, 42, 43].

REZONANŢA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Este superioară CT-ului în analiza morfologiei pancreatice şi extrapancreatice. Sub rezerva accesibilităţii, costurilor şi a standardizării protocoalelor de examinare ar putea fi propusă în locul tomografiei computerizate. De asemenea, ar putea fi utilizată cu precădere la pacienţii cu insuficienţă renală dat fiind faptul că foloseşte o substanţă de

contrast (chelații de gadolinium) cu toxicitate foarte redusă [6].

COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPRE) permite diagnosticul anomaliilor canaliculare pancreatice şi al litiazei coledociene pentru care poate deveni şi metodă terapeutică. Nu este indicată pentru diagnosticul pancreatitei acute.

PARACENTEZA DIAGNOSTICĂ, LAVAJUL PERITONEAL

Aspectul macroscopic, conținutul în amilaze, leucocitele, variază atât de mult şi se suprapun cu valorile întâlnite în peritonite de altă cauză încât acest demers diagnostic nu este unul eficient. Mai utilă ar putea fi testarea pentru fibre alimentare, bilă, elemente pentru diagnosticarea altor boli chirurgicale.

ELECTROCARDIOGRAMA

Electrocardiograma (ECG) diferențiază pancreatita acută de un infarct miocardic şi evidențiază modificările traseului electric determinate de coafectarea miocardică din pancreatita acută.

DIAGNOSTIC POZITIV

Durerea abdominală cu caractere specifice şi creşterea lipazemiei sau amilazemiei peste de 3 ori valoarea normală în primele 48 de ore de la debut pot stabili diagnosticul de pancreatită acută nefiind nevoie de alte explorări imagistice pentru diagnosticul pozitiv. În caz de dubiu de diagnostic explorarea de referință pentru stabilirea diagnosticului este tomografia computerizată. Aceasta poate stabili singură diagnosticul de pancreatită acută şi permite în acelaşi timp diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni responsabile de abdomen acut chirurgical. Pentru a stabili diagnosticul se impune administrarea intravenoasă a unui produs de contrast pe baza de iod. În cazul în care nu este disponibilă, se poate recurge la ecografia abdominală dar aceasta poate fi dificil de interpretat sau nu poate vizualiza corect regiunea pancreatică din cauza ileusului dinamic. Rezonanța magnetică nucleară este superioară tomografiei computerizate în aprecierea remanierilor morfologice pancreatice şi extrapancreatice însă nu este întotdeauna accesibilă. În cazul prezenței unei insuficiențe renale, este de preferat pentru că utilizează substanțe de contrast cu toxicitate foarte redusă (chelați de gadoliniu).

Pancreatita acută fulminantă este o formă severă de evoluție a bolii cu semne predominant generale (colaps cardiocirculator şi stare comatoasă), cu deces rapid după debut în aşa fel încât diagnosticul este stabilit numai în 50–60% din cazuri; în rest diagnosticul fiind stabilit la necropsie.

Diagnosticul este dificil în două circumstanțe:

- postoperator, când durerea abdominală şi vărsăturile pot fi atribuite intervenției chirurgicale recente, posibilitatea unei PA, fiind trecută cu vederea;
- pancreatita acută cu dureri abdominale mai estompate, dar cu colaps cardiocirculator, confuzie, hipotermie. În aceste cazuri pentru a putea stabili diagnosticul de PA, trebuie ca acesta să fie luat în considerare.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Are în vedere trei grupe de afecțiuni:

Sindroamele peritoneale acute considerate „erori scuzabile”, datorită faptului că toate au la un moment dat indicație chirurgicală, trebuie diferențiate de pancreatita acută cel puțin pentru rațiunea că momentul operator şi indicațiile chirurgicale în pancreatita acută sunt bine codificate şi influențează decisiv morbiditatea şi mortalitatea generală şi postoperatorie. În această categorie intră: ulcerul gastro-duodenal perforat, infarctul entero-mezenteric, dilatația acută de stomac, colecistita acută, ocluziile intestinale şi alte sindroame peritoneale acute ca peritonitele primitive, sarcina tubară ruptă, apendicita gangrenoasă.

Sindroamele retroperitoneale acute, în special cele posttraumatice – revărsatele sanghine retroperitoneale (fracturi de coloană, leziuni ale vaselor prevertebrale, hematom perirenal, rupturi ale vaselor mari) – precum şi revărsatele biliare în spațiul retroperitoneal (plăgi ale coledocului retropancreatic, dezinserția de papilă, rupturi ale

duodenului) pot pune probleme de diagnostic diferențial în special cu pancreatitele acute posttraumatice sau postoperatorii, sau chiar cu alte forme de pancreatită acută, dacă episodul traumatic este necunoscut sau ignorat.

Dintre afecțiunile retroperitoneale netraumatice, aortita acută şi anevrismul disecant de aortă, prin intensitatea durerilor şi semnele digestive de acompaniament (greţuri şi vărsături incoercibile) pot fi confundate cu pancreatita acută.

Sindroamele medicale acute: infarctul miocardic acut, porfiria acută, insuficiența renală acută, colica nefretică sau alte boli ale pancreasului (pancreatite cronice, cancerul de pancreas etc.)

DIAGNOSTIC ETIOLOGIC

Cele mai frecvente cauze ale pancreatitei acute sunt reprezentate de litiaza biliară şi consumul de alcool. În diversele serii din literatură, predomină una sau alta dintre cauze însă, pe ansamblu, cauza cea mai frecventă o constituie litiaza biliară. Cu tot efortul diagnostic un procent variind între 10 şi 20% dintre pancreatitele acute sunt considerate PA idiopatice după epuizarea tuturor resurselor diagnostice şi imposibilitatea de a decela o cauză.

DIAGNOSTICUL PANCREATITEI ACUTE BILIARE

Trebuie căutat cu insistență şi stabilit nu numai datorită frecvenței sale cât şi datorită posibilității efectuării unui tratament etiologic. Eradicarea litiazei biliare previne recidiva pancreatitei acute.

Criterii clinice şi biologice în favoarea etiologiei litiazice:

- vârsta peste 50 de ani;
- sexul feminin (de două ori mai frecvent);
- creşterea precoce a concentrației serice a GOT (ALAT) peste de 3 ori valoarea normală (valoare predictiv pozitivă peste 95%). Creşterea brutală a GOT-ului urmată de o scădere rapidă este un indicator al unui obstacol biliar tranzitor [44].

Creşterea bilirubinemiei este un indicator mai degrabă al obstrucției coledociene de etiologie litiazică.

Etiologia biliară trebuie căutată sistematic şi practic există două circumstanțe: în urgență, numai dacă se ia în considerare tratamentul unei eventuale litiaze coledociene sau la distanță pentru depistarea litiazei veziculare şi stabilirea indicației de colecistectomie.

Tomografia computerizată poate stabili diagnosticul de litiază biliară (veziculară sau coledociană) numai când calculii sunt radioopaci, valoarea predictiv negativă a examenului fiind slabă.

Ecografia abdominală are sensibilitate peste 90% în depistarea litiazei veziculare dar pentru litiaza de cale biliară principală sensibilitatea depinde de experiența ecografistului (30–60%). Performanța ecografiei este diminuată în faza acută a bolii de meteorismul abdominal şi, de aceea, înainte de a efectua explorări mult mai complexe se recomandă repetarea ecografiei abdominale după ce ileusul digestiv dispare. Semnul ecografic de „noroi biliar", sediment biliar sau „*sludge*" este dificil de interpretat în situația unui pacient care este de mai multe zile *„à jeun"* deşi în multe publicații este asociat cu prezența de microcalculi [45]. Oricum, o veziculă biliară normală ecografic nu exclude etiologia biliară. În cazul unor explorări ecografice şi tomografice negative, explorarea cea mai performantă care poate diagnostica atât litiaza veziculară biliară (LVB) cât şi litiaza căii biliare principale (LCBP) este ecografia endoscopică şi colangiografia prin rezonanța magnetică nucleară. Ambele sunt explorări neinvazive. Sensibilitatea şi specificitatea EE este de aproape 100% pentru litiaza CBP (chiar şi pentru calculi milimetrici) şi de peste 96% pentru microlitiaza veziculară. Specificitatea şi sensibilitatea colangiografiei rezonanța magnetică (RM) sunt peste 90% pentru calculii coledocieni peste 3 mm [6].

Dacă şi aceste explorări paraclinice sunt negative şi s-a exclus orice altă cauză de pancreatită acută se poate recurge la determinarea prezenței de microcristale în bila duodenală şi coledociană. Această explorare, care necesită o rigurozitate deosebită, rămâne rezervată cazurilor de pancreatită acută recidivantă [6].

Eforturile repetate de diagnostic etiologic şi disponibilitatea unor mijloace de investigație complexe pot diminua procentul pancreatitelor acute idiopatice. Cel mai dificil rămâne totuşi diferențierea între etiologia biliară, din cauza existenței calculilor inframilimetrici, foarte greu de pus în evidență şi o pancreatită cronică etanolică la debut. Uneori,

evoluția clinică, prin recidiva puseelor de acutizare permite orientarea diagnostică [20].

ETIOLOGIA ETANOLICĂ

Este mai frecventă la bărbații tineri (20–40 ani), declanşarea dramei pancreatice fiind de regulă precedată de fenomene dureroase moderate, eşalonate pe luni sau ani de zile, exprimate sub forma unor gastrite alcoolice sau crize de pancreatită cronică.

ETIOLOGIA IATROGENĂ

Etiologia iatrogenă sau post-CPRE, postoperatorie, medicamentoasă poate fi infirmată sau confirmată prin anamneză şi context clinic.

ETIOLOGIA METABOLICĂ

Etiologia metabolică sau hipertrigliceridemie, hipercalcemie, impune efectuarea unor teste specifice repetate după depăşirea episodului acut.

CAUZELE GENETICE

Trebuie suspectate la pacienții tineri în context clinic specific.

BOLILE INFLAMATORII
ALE TUBULUI DIGESTIV

Vasculitele sistemice (lupusul eritematos sistemic) pot fi eliminate prin anamneză țintită.

CAUZELE OBSTRUCTIVE PANCREATICE

În speță neoplazice, se pot cerceta la distanță de episodul acut prin teste imagistice mult mai sensibile – ecografie endoscopică şi rezonanță magnetică nucleară.

PANCREATITELE ACUTE RECIDIVANTE

În pancreatitele acute recidivante aparent fără cauză se poate recurge la CPRE pentru investigarea unor anomalii canalare [15].

DIAGNOSTICUL DE GRAVITATE

Conform definiției, pancreatita acută gravă se însoțeşte de disfuncții viscerale sau de complicații locale: necroză, pseudochist, abces pancreatic.

Utilitatea stabilirii gravității unei pancreatite acute rezultă din necesitatea instituirii cât mai rapide a unui tratament de terapie intensivă, a selecționării pacienților care prin riscul de agravare al bolii ar putea necesita o atitudine terapeutică particulară şi nu în ultimul rând a posibilității de efectuare a studiilor comparative pe loturi omogene de pacienți.

Momentul stabilirii diagnosticului de gravitate trebuie sa fie cât mai precoce.

Criteriile de stabilire a gravității sunt:

- terenul pacientului: vârsta peste 80 de ani, obezitatea (indicele de masă corporală peste 30), insuficiențele organice preexistente;
- scorurile biochimice şi clinice (Ranson, Imrie) peste valoarea prag de 3;
- scorul tomodensitometric Balthazar;
- criteriile biochimice şi clinice de insuficiențe viscerale;
- concentrația serică a proteinei C reactive.

SCORURILE BIOCHIMICE ŞI CLINICE

SCORUL RANSON

(fiecărui criteriu îndeplinit i se atribuie 1 punct):

- **La internare sau în momentul diagnosticului:**
  - vârsta peste 55 ani,
  - leucocitoza > 16 000/mm^3,
  - glicemie peste 11 mmol/l (înafară de diabet pre-existent),
  - LDH > 350 U/l (1, 5×N),
  - GPT > 250 U/L (6×N),
- **În primele 48 de ore**
  - scăderea hematocritului > 10%,;
  - creşterea ureei sangvine > 1, 8 mmol/l;
  - calcemia < 2 mmol/l;
  - PaO_2 < 60 mmHg;
  - Deficitul de baze > 4 mmol/l;
  - sechestrare lichidiană apreciată la peste 6 litri.

SCORUL IMRIE

(fiecărui criteriu îndeplinit i se atribuie 1 punct):

- vârsta peste 55 de ani;
- leucocitoza peste 15 000/mm3;
- glicemie peste 10 mmol/l (înafară de diabetul preexistent);
- LDH > 600 U/L (3, 5 ×N);
- ureea sangvină > 16 mmol/l;
- calcemie < 2 mmol/l;
- PaO2 < 60 mmHg;
- albuminemie < 32 g/l;
- GPT (ASAT) > 100 U/L (2×N).

SCORUL APACHE II

Scor	4	3	2	1	0	1	2	3	4
temperatura °C	≥41	39-40, 9		38, 5-38, 9	36, 0-38, 4	34, 0-35, 9	32, 0-33, 9	30, 0-31, 9	≤29, 9
presiunea arterială medie mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
frecvența cardiacă	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
frecvența respiratorie	≥50	35-49		25-34	12 - 24	10-11	6-9		≤5
oxigenarea	≥500	350-499	200-349		<200				
pH arterial	≥7, 7	7, 6-7, 69		7, 5-7, 59	7, 33-7, 49		7, 25-7, 32	7, 15-7, 24	<7, 15
sodiul seric	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
creatinina serică	≥7	6, 0-6, 9		5, 5-5, 9	3, 5-5, 4	3, 0-3, 4	2, 5-2, 9		≤2, 5
hematocrit (%)	≥60		50-59, 9	46-49, 9	30-45, 9		20-29, 9		<20
Leucocite	≥40		20-39, 9	15-19, 9	3, 0-14, 9		1, 0-2, 9		<1
scor Glasgow	15								
bicarbonat	< 52	41-51, 9		32-40, 9	22-31, 9		18-21, 9	15-17, 9	<15

Totalul celor 12 parametrii = A

B este calculat astfel:

Vârsta	Puncte
< 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
>75	6

Punctele de Chronic Health (C)

Ficat	ciroză sau encefalopatie
Cardiovascular	angină clasa IV
Pulmonar	hipoxemie cronică, retenție CO_2
Renal	dependența de dializă
Status imun	imunodeprimat

La fiecare dintre aceşti parametri prezenți se acordă 5 puncte. SCORUL APACHE II = A + B + C.

CRITERIILE DE APRECIE RE A INSUFICIENȚELOR VISCERALE

În aprecierea insuficienţelor de organe şi sisteme sunt folosite astăzi criteriile Tran şi Cuesta [15].

Insuficiența	**Criterii**
Cardiovasculară	TA medie ≤ 50 mmHg, necesitând umplere volemică şi/sau droguri vasoactive pentru a asigura TA sistolică > 100 mmHg. AV ≤ 50 bătăi/minut. Tahicardie ventriculară/fibrilație. Oprire cardiacă. Infarct miocardic acut
Respiratorie	Frecvența respiratorie ≤ 5/minut sau ≥ 30/minut. Ventilație mecanica timp de 3 sau mai multe zile sau fracția de O_2 în aerul inspirat (FiO_2) > 0, 4 şi/sau PEEP (presiunea pozitivă la sfârşitul expirului) > 5 mmHg
Renală	Creatinina serică ≥ 280 μmoli/l; Dializă/ultrafiltrare
Neurologică	Scor Glasgow ≤ 6 în absența sedării
Hematologică	Hematocrit ≤ 20%. Leucocite ≤ 3000 celule/mm^3. Trombocite ≤ 50 000 celule/mm^3; CID
Hepatică	Bilirubină totală ≥ 3 mg% în absența hemolizei; GPT > 100 u/L
Gastro-intestinală	Ulcer de stres hemoragic, care necesită mai mult de 2 unități de sânge transfuzat pe 24 ore. Colecistită acută alitiazică. Enterită necrozantă. Perforații intestinale

PROTEINA C REACTIVĂ

Deşi nu a fost validată se reține valoarea prag de 150 mg/l la 48 de ore. Creşterea valorii în dinamică este un semnal de alarmă pentru o complicație locală [46].

SCORUL TOMOGRAFIC BALTHAZAR [42]

Prezintă o bună corelație cu morbiditatea şi mortalitatea. Maximul de informații se obține în zilele 3–4 de la debutul bolii.

Inflamația pancreatică şi peripancreatică

Stadiul A – pancreas normal (0 pct) (fig. 50.7)
Stadiul B – mărire focală sau difuză a pancreasului (1 pct) (fig. 50.6, 50.8)
Stadiul C – pancreas heterogen şi densificare a grăsimii peripancreatice (2 pct) (fig. 50.9)
Stadiul D – colecție peripancreatică unică (3 pct) (fig. 50.10)
Stadiul E – colecții multiple sau prezența de bule de gaz în interiorul unui colecții (4 pct) (fig. 50.11)

Necroza pancreatică

- fără necroză (0 pct) (fig. 50.6)
- necroză sub 30% (2 pct) (fig. 50.8)
- necroză între 30–50% (4 pct) (fig. 50.9, 50.10)
- necroză peste 50% (6 pct) (fig. 50.11)

Figura 50.6. Aspect TC (contrast oral): pancreas mărit de volum, contururi estompate – PA edematoasă.

Figura 50.7. Aspect TC contrast i.v.: PA stadiul Balthazar A – pancreas normal fără necroză.

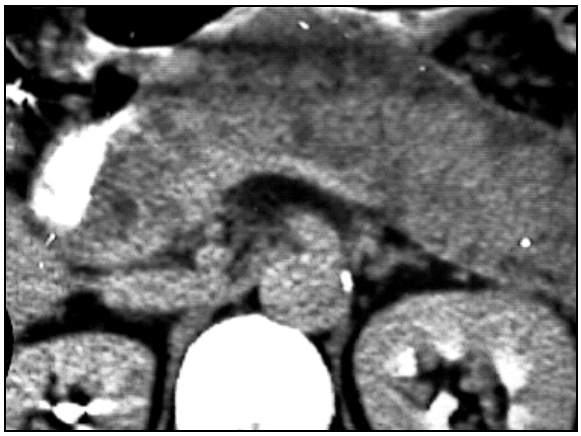


Figura 50.8. Aspect TC cu contrast i.v. + oral: PA stadiul Balthazar B – edem pancreatic important, necroză sub 30%.

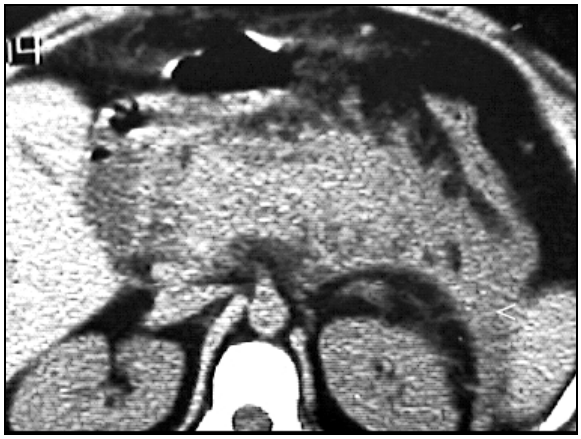


Figura 50.9. Aspect TC cu contrast i.v. + oral: PA stadiul Balthazar C – edem pancreatic important, extins peripancreatic, necroză peste 30% dar sub 50%.

Figura 50.10. Aspect TC cu contrast i.v.: PA stadiul Balthazar D – colecție peripancreatică, necroză 50%.

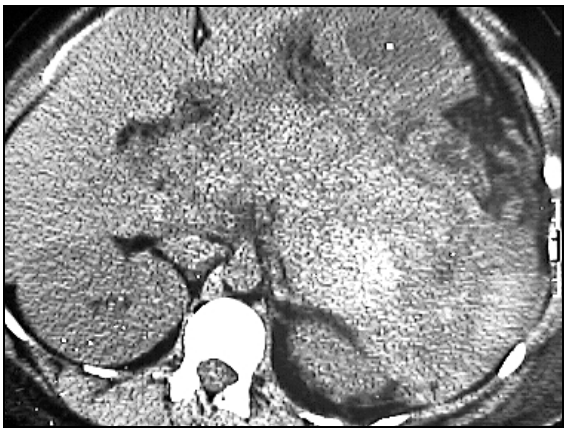


Figura 50.11. Aspect TC cu contrast i.v.: PA stadiul Balthazar E – cel puțin două colecții lichidiene, bule de gaz peripancreatic, necroză peste 50%.

Corelație index de severitate – morbiditate, mortalitate (CTSI – *computer tomography severity index*) – indexul de severitate computer tomografic [47, 48]

- indice < 3 – morbiditate 8%, mortalitate 3%
- indice între 4–6 – morbiditate 35%, mortalitate 6%
- indice între 7–10 – morbiditate 92%, mortalitate 17%.

Apariția unei insuficiențe viscerale constituie un argument hotărâtor pentru transferul pacientului în serviciul de Terapie Intensivă şi trebuie atent urmărită în primele 48 ore. După 48 de ore se selectează pacienții cu risc crescut pe următoarele criterii: scor Ranson sau Imrie peste 3, Apache II peste 8, valoarea PRC > 150 mg/l, indice de gravitate TC > 4, sau teren deosebit.

Aceşti pacienți necesită o monitorizare atentă clinică, biologică (creatininemie, SpO_2, gaze sangvine, hemogramă zilnică, PRC de 2×/săptămână) şi radiologică (TC la fiecare 10–15 zile sau în caz de suspiciune a unor complicații locale) [6].

EVOLUȚIA PANCREATITEI ACUTE

Pancreatita acută nu este o boală stabilă. Ea se caracterizează prin stadii succesive delimitabile în timp, cu aspecte clinice şi morfologice specifice. După debutul bolii, circa două treimi din pacienți prezintă o formă clinică uşoară cu disfuncții organice minime, care vor răspunde uşor la tratamentul medical şi evoluează favorabil, fără complicații. După 24–48 de ore de la debut circa 20–30% din pacienți vor dezvolta o formă gravă de boală, inițial cu hipovolemie marcată, cu scăderea tensiunii arteriale, şoc din cauza sechestrării de lichide. Urmează faza de toxemie sistemică în care apar multiple insuficiențe organice ce afectează plămânul, rinichiul, sistemul cardiovascular. Studiile imagistice au arătat că aceste fenomene se corelează cu prezența de necroze pancreatice şi peripancreatice. Dacă pacientul reuşeşte să treacă de această fază în urma îngrijirilor primite în serviciul de terapie intensivă, la sfârşitul săptămânii a doua de boală apar de obicei complicații septice prin infecție pancreatică şi peripancreatică. Clinic pacientul prezintă febră, alterarea stării generale, dureri abdominale şi evoluție spre multiple insuficiențe organice: plămân, rinichi, sistem cardiovascular. Studiile microbiologice din prelevatele de puncție aspirativă pancreatică au arătat prezența de microorganisme de tip intestinal (Gram negativi) la nivelul zonelor de necroză pancreatică sau peripancreatică. Interesant este faptul că şi pacientul care nu prezintă nici o dovada obiectivă de infecție pancreatică dar prezintă zone extinse de necroză pancreatică şi peripancreatică dezvoltă un sindrom clinico-biologic *sepsis*-like cu complicații generale de tipul insuficiențelor multiorganice şi evoluție către MSOF [40, 49].

DETERMINANȚI AI EVOLUȚIEI NATURALE A BOLII

1. *Necroza pancreatică*. Extensia ei se corelează cu riscul de evoluție către SIRS şi

MSOF. Contrar, pancreatita acută edematoasă prezintă numai disfuncţii organice blânde. Mult timp s-a crezut că pancreatita acută necrozantă trece obligatoriu printr-un stadiu intermediar de pancreatită acută edematoasă, mai ales pentru că unele examene tomografice efectuate chiar la debutul bolii şi fără injecţie adecvată de produs de contrast i.v. au sugerat acest lucru. Astăzi este recunoscut şi acceptat faptul că cele două tipuri histopatologice de PA nu sunt stadii ale aceleiaşi boli ci entităţi diferite [40].

2. *Necroza grăsoasă extrapancreatică, retroperitoneală.* Extensia procesului de necroză peripancreatică şi retroperitoneală (mezenter al intestinului subţire şi gros, grăsimea perirenală, retrocolic şi paracolic) este un factor important care influenţează evoluţia şi afectează gravitatea şi mortalitatea. La unii pacienţi se poate extinde până în pelvis.
3. *Compuşii biologic activi ai lichidului de ascită pancreatică.* Au fost identificaţi numeroşi compuşi enzimatici, toxici şi vasoactivi ca: fosfolipaza A2, tripsina, peptidul activator al tripsinogenului (PAF), elastaza polimorfonucleară, interleukina 2, 6, leucotriene B4, prostacicline, tromboxan, endotoxină (provenită probabil prin translocaţie intestinală de la germeni bacterieni din tubul digestiv), alfa-1 antitripsină, proteina C reactivă, LDH.
4. *Infecţia necrozelor pancreatice.* 80% din decesele din pancreatita acută se datorează infecţiei pancreatice, rata globală a infecţiei pancreatice fiind de 7–12%. Necroza infectată are o incidenţă de 30–70%.

COMPLICAŢII

Pancreatita acută severă, în evoluţie, poate dezvolta complicaţii generale şi locale, precoce şi tardive.

Complicaţiile generale sunt reprezentate de: ARDS, insuficienţa renală, insuficienţa cardio-circulatorie, hepatita toxică etc.

Complicaţiile locale sunt: complicaţii vasculare, gastro-intestinale, infarctul entero-mezenteric, necroza coledocului distal, necroza pancreatică, infecţia pancreatică, pseudochistul pancreatic.

COMPLICAŢIILE GASTROINTESTINALE

În cursul pancreatitei acute revărsatul enzimatic şi inflamator dintre foiţele mezo-colonului şi ale mezenterului poate determina un spasm în unele porţiuni ale colonului sau chiar inflamaţii parietale. În unele cazuri aceste fenomene dispar spontan, în altele se pot extinde şi pot determina şi induce necroză murală, ischemie şi chiar perforaţii. Perforaţiile viscerale (duodenale, gastrice, colice) se datorează extinderii procesului de necroză la peretele gastric, colic sau duodenal sau apariţiei unor ulcere gastrice sau duodenale acute, ce pot evolua spre perforaţie. În această situaţie se impune laparotomie de urgenţă, cu o mortalitate peste 50%. Cazurile care nu ajung la intervenţie de urgenţă pot dezvolta stenoze regionale care se manifestă rareori prin ocluzie, mai degrabă prin tumori palpabile al căror diagnostic diferenţial cu cancerul de colon este dificil. Dintre acestea, unele se pot remite spontan, în timp altele pot să impună o colectomie segmentară. O complicaţie mai gravă este fistulizarea în colon, care poate să apară la orice nivel, mai frecvent la nivelul flexurii splenice. Fistulele tardive apar când un pseudochist se evacuează într-un segment colic. Cea mai frecventă manifestare este hemoragia digestivă inferioară sau sepsisul. Intervenţia chirurgicală presupune o colostomie în amonte, drenajul pseudochistului şi controlul hemoragiei. Pseudochistul se poate evacua de asemenea în stomac sau intestinul subţire [50].

COMPLICAŢIILE VASCULARE

Hemoragiile cataclismice, cu evoluţie rapid letală pot fi: *hemoragii digestive*, exteriorizate prin hematemeză şi/sau melenă, având la origine mecanisme etiopatogenice multiple: tulburări de coagulare, tulburări vasomotorii prin iritaţie neuro-vegetativă, gastrită hemoragică secundară uremiei, ulceraţii acute multiple şi hipertensiune portală prin tromboză sau compresiune extrinsecă

– sau *hemoragii extradigestive* datorită eroziunii vaselor mezenterice sau portale prin extinderea procesului de necroză, sau sângerări datorate tuburilor de dren prin leziuni de decubit [50].

Procesul inflamator pancreatic cuplat cu hipercoagulabilitatea indusă poate afecta vasele de sânge din vecinătate şi produce complicaţii trombotice sau pseudoanevrisme. Tromboza afectează cel mai frecvent vasele splenice, din cauza vecinătăţii cu pancreasul. Aceasta determină la rândul ei hipertensiune portală segmentară cu apariţia varicelor gastrice. Când tromboza splenică este completă, riscul de ruptură al varicelor gastrice este iminent cu declanşarea unei hemoragii digestive superioare. În mod cu totul excepţional se poate produce tromboza venei cave. Pseudoanevrismele afectează cel mai frecvent artera splenică (45%) gastroduodenală (18%), artere ale arcadei gastroduodenale (18%) şi, ocazional, artera hepatică. Această leziune apare la nivelul unui vas situat în peretele unui pseudochist şi se datorează eroziunii produse de enzimele pancreatice asupra peretelui vascular. Consecinţa este hemoragia bruscă, majoră şi recidivantă cu mortalitate peste 90% dacă nu este tratată corect. Dacă pseudoanevrismul comunică cu canalul pancreatic principal sângele se poate scurge prin papila duodenală în duoden – *hemosuccus pancreaticus*. Acesta poate fi pus în evidenţă endoscopic prin vizualizarea sângelui care se scurge prin papila duodenală. Diagnosticul se poate stabili prin ecografie Doppler sau prin angiografie selectivă de trunchi celiac sau de arteră mezenterică superioară. Tratamentul constă în embolizare arterială, dar dacă pseudoanevrismul este mare se impune laparotomie.

INFARCTUL ENTERO-MEZENTERIC

Complicaţie severă, cu mortalitate foarte ridicată (75–90%) poate apare în evoluţia pancreatitei acute.

NECROZA COLEDOCULUI DISTAL

Complicaţie din fericire rară, este extrem de gravă prin sumarea efectelor peritonitei biliare cu cele ale pancreatitei acute deja existente, cu evoluţie letală, dacă nu este diagnosticată în timp util şi rezolvată de urgenţă printr-o anastomoză bilio-digestivă.

NECROZA PANCREATICĂ

Este unul dintre factorii determinanţi ai evoluţiei locale şi a prognosticului PA. Definiţia anatomică stabilită la simpozionul de la Atlanta din 1992 este: zonă de parenchim pancreatic neviabil, focală sau difuză, eventual localizată la periferia glandei asociată sau nu cu necroză a grăsimii peri-pancreatice. Imagistic (TC sau RMN), necroza pancreatică este definită de una sau mai multe zone care nu se evidenţiază după injectarea de substanţă de contrast [20].

Evoluţia necrozei pancreatice este dominată de riscul de infecţie secundară. Este cea mai gravă complicaţie locală, cu o mortalitate până la 80%. Contaminarea necrozei se face prin translocaţie bacteriană de origine colică prin contiguitate sau pe cale sanguină. Apariţia infecţiei poate surveni încă din prima săptămână, riscul de infecţie creşte progresiv până la a treia săptămână apoi descreşte. Probabilitatea apariţiei infecţiei este proporţională cu extensia procesului de necroză. Dacă nu se infectează, după a 4-a săptămână, necroza evoluează către resorbţie în peste 50% din cazuri, restul evoluând către constituirea de pseudochisturi şi/sau abcese pancreatice [6, 43].

INFECŢIA PANCREATICĂ

Actual sunt valabile definiţii precise pentru infecţia pancreatică şi entităţile care sunt incluse. Este foarte importantă utilizarea corectă a acestor clasificări în practica curentă pentru a avea ulterior un limbaj comun pentru compararea rezultatelor [40]. Infecţia pancreatică reprezintă prezenţa de microorganisme (bacterii sau fungi) în multiplicare la nivelul pancreasului şi ţesuturilor peripancreatice cu modificări histopatologice locale. Infecţia pancreatică apare secundar şi la un interval de timp variabil după o pancreatită acută. Această definiţie include necroza infectată, abcesul pancreatic şi pseudochistul pancreatic infectat.

Necroza infectată reprezintă sfaceluri de necroză tisulară pancreatică şi peripancreatică cu frotiu sau cultură pozitivă pentru bacterii sau fungi. De regulă, în necroza infectată colecţiile purulente lipsesc sau sunt în cantităţi mici.

Abcesul pancreatic este o colecție localizată de puroi cu sfaceluri de necroză puține sau fără sfaceluri în regiunea pancreatică, bine delimitată de un perete de colagen și țesut de granulație.

Pseudochistul pancreatic infectat reprezintă o colecție localizată de fluid infectat în regiunea pancreasului, delimitată de un perete de colagen şi țesut de granulație, fără puroi sau sfaceluri de necroză.

Termenul de *flegmon pancreatic* descrie o inflamație şi un edem persistente şi extinse în regiunea pancreatică şi peripancreatică, însă nu reprezintă o entitate aparte de infecție pancreatică ci mai degrabă un aspect particular imagistic, de aceea nu mai trebuie utilizat ca denumire pentru o infecție pancreatică.

Incidența infecției pancreatice variază în funcție de studii între 1,2 şi 9,5%. Procentul de infectare al necrozelor pancreatice în cazul unei pancreatite acute necrozante este între 40–70% şi depinde de extensia procesului de necroză intra şi peripancreatică şi de durata bolii [43].

PATOGENIA INFECȚIEI

Prelevatele bacteriene din focarele de infecție pancreatică au arătat o floră formată predominant din germeni Gram negativi. În aproape două treimi din cazuri infecția a fost monomicrobiană, restul fiind infecții polimicrobiene. Germenul cel mai des izolat a fost *Escherichia coli*, urmat de *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, Stafilococi, anaerobi şi ocazional fungi. Au mai fost izolați: *Proteus, Pseudomonas, Serratia, Salmonella, Citrobacter*. Studiile experimentale au pus in evidență mai multe căi de contaminare. Cea mai probabilă este infectarea prin *translocație microbiană* din intestinul gros şi subțire. În sprijinul acestei teorii vin şi studiile care arată că decontaminarea selectivă intestinală a scăzut semnificativ incidența complicațiilor septice [51, 52, 53]. Contaminarea se mai poate face pe cale *limfatică şi sangvină,* prin care infecția de la un focar septic de la distanță poate ajunge la nivelul pancreasului. Calea ascendentă, *prin reflux din calea biliară principală sau duoden* este o altă modalitate de contaminare. *Manevrele invazive* efectuate abuziv în scop diagnostic sau terapeutic, fără indicație corectă, bine argumentată, ca puncția ghidată ecografic, tomografic sau ecoendoscopic, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, intervențiile chirurgicale pot de asemenea constitui modalități de contaminare a zonelor de necroză pancreatică. Momentul infectării este variabil în timp; începe precoce, din a 4-a zi de la debut şi creşte progresiv până în cea de-a treia săptămână de boală, după care scade progresiv începând cu a 4-a săptămână de boală. Există o diferență clară de mortalitate între pacienții cu necroză sterilă şi cei cu necroză infectată [55]. Dacă pacienții cu zone importante de necroză neinfectată, prezintă o mortalitate de 10%, mortalitatea pacienților cu necroză infectată este de trei ori mai mare chiar dacă s-a intervenit chirurgical pentru înlăturarea ei. În altă ordine de idei, pacienții cu necroze sterile se pot recupera sub tratament conservator pe când cei cu necroză infectată decedează dacă nu se intervine pentru evacuarea țesuturilor infectate [49, 54].

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI PANCREATICE

Este foarte dificil şi se bazează pe coroborarea datelor clinico-biologice şi imagistice în evoluție cu examenul microbiologic al produsul de aspirație prin puncție de la nivelul țesutului pancreatic sau peripancreatic infectat.

DATE CLINICE

La un pacient cu pancreatită acută persistența febrei, persistența sau reapariția durerilor abdominale, hiperleucocitoza, apariția sau agravarea insuficiențelor organice trebuie să ridice suspiciunea de infecție pancreatică. Acest tablou clinic nu este specific şi nu se poate pune semnul de egalitate cu infecția pancreatică; mai mult decât atât, poate fi prezent şi în cazurile în care există zone extinse de necroză intra şi peripancreatică dar sterile.

EXPLORĂRI IMAGISTICE

Având în vedere că riscul infecției pancreatice este legat de pancreatita acută necrozantă, tomografia computerizată helicoidală amplificată cu substanță de contrast intravenos este singura care poate identifica necrozele pancreatice în stadiile precoce. Acuratețea acestui examen depăşeşte 90% iar sensibilitatea 85%. Posibilitatea

reconstrucției imaginii tridimensionale plecând de la imagini bidimensionale permite calcularea volumelor de țesut necrozat pancreatic şi peripancreatic. Din păcate, TC nu poate stabili diagnosticul de infecție decât foarte rar şi într-un anumit context clinic şi biologic, deoarece prezența „bulelor de gaz", semnul caracteristic, nu apare decât în 20–55% din abcesele pancreatice şi aproape niciodată în cazul necrozelor infectate. Mai mult decât atât, se recomandă prudență în interpretarea acestui semn în fazele precoce ale bolii, deoarece au fost au puse în evidență astfel de bule de gaz la TC şi în colecțiile peripancreatice neinfectate. Originea lor ar putea fi din canaliculele intrapancreatice rupte în procesul de necroză [20].

PUNCȚIA ASPIRATIVĂ

Metoda obiectivă de confirmare a infecției pancreatice, este reprezentată de puncția aspirativă fină percutană, ghidată imagistic, a zonelor presupuse a fi infectate, efectuarea de frotiuri cu colorație Gram şi însămânțarea pe medii de cultură. Dacă este ghidată ecografic sau tomografic tehnica este sigură şi are o sensibilitate şi specificitate peste 90%.

TESTUL LA PROCALCITONINĂ

Test biologic util, rapid şi eficient poate face distincția între SIRS şi sepsis. În experiența noastră acest test a suplinit până în prezent diagnosticul diferențial între inflamația sistemică aseptică (SIRS – *systemic inflammatory response syndrome*) şi inflamația sistemică de origine septică (SEPSIS). Astfel, am putut stabili indicația chirurgicală pentru debridarea infecției pancreatice pe baza aspectului CT al colecțiilor sau sechestrelor pancreatice, corelat cu o valoare a testului la procalcitonina care indică sepsis. Avantajele acestui test sunt simplitatea, costul ieftin, eficacitatea şi neinvazivitatea. Atenție, nu recomandăm înlocuirea puncției fine aspirative cu acest test diagnostic pentru că (PFA – puncția fină aspirativă) este o metodă obiectivă, dar în lipsa acesteia (reclamă un radiolog intervenționist dedicat) orientează suficient de bine diagnosticul [56].

ABCESUL PANCREATIC

Începe probabil ca o necroză pancreatică infectată; pacienții care supraviețuiesc sub tratament de terapie intensivă şi care nu impun o intervenție chirurgicală de debridare şi un drenaj precoce suferă o lichefiere progresivă a țesuturilor pancreatice necrozate şi infectate cu apariția unei colecții fluide, cu puroi şi puține secreții pancreatice – abcesul pancreatic. Elementele de diagnostic clinic sunt starea febrilă prelungită, tumoră abdominală palpabilă în epigastru imprecis delimitată, iar biologic: hiperleucocitoza şi teste nespecifice de inflamație crescute. Hemoculturile pot pune în evidență germeni. Abcesele pancreatice sunt de regulă multiple, multiloculate. Testul imagistic cel mai util pentru diagnostic este tomografia computerizată; pentru o mai bună definire şi localizare a abceselor pancreatice necesită, pe lângă injecția obligatorie de contrast i.v. şi administrarea unui produs de contrast pe cale orală pentru a putea diferenția zonele de colecție de ansele intestinale. Din acest punct de vedere ecografia este puțin performantă, ea fiind împiedicată de gazul din ansele intestinale. Tomografia computerizată are însă limite; ea nu poate distinge inflamația sterilă de cea septică şi din acest motiv trebuie completată imediat de o puncție ghidată, care odată ce prelevă puroi se poate transforma din metodă diagnostică în metodă terapeutică [6, 43].

PSEUDOCHISTUL PANCREATIC

Chistul pancreatic postnecrotic sau pseudochistul de pancreas (2–7,5%) reprezintă o colecție lichidiană intra- sau extrapancreatică rezultată în urma acțiunii enzimelor pancreatice, extravazate prin efracția sistemului canalar pancreatic, asupra țesuturilor învecinate. Pseudochistul nu are pereți proprii, fiind delimitat de organele adiacente (stomac, ficat, diafragm, splină, mezocolon) unite printr-un baraj aderențial inflamator de reacție. Conținutul chistului este format din suc pancreatic, sfaceluri necrotice, sânge şi limfă, fiind deseori infectat, ceea ce atrage după sine un exudat inflamator. În cazul complicațiilor perforative se adaugă şi conținutul organelor cavitare interesate (stomac, duoden, intestin sau colon). Lichidul din cavitatea pseudochistului are aspect variabil, de la clar şi incolor până la brun-verzui, în funcție de cantitatea de sânge sau de țesut pancreatic lizat.

Localizarea cea mai frecventă este la nivelul corpului şi istmului pancreatic, capul şi coada fiind mai rar interesate; dimensiunile variază între 5–40 cm în diametru. Localizarea de elecţie este bursa omentală sau spaţiul retroperitoneal, dar lichidul extravazat, bogat în enzime pancreatice, disecă ţesuturile şi poate fuza la distanţă (mediastin, scrot, regiunea cervicală, etc.). Apariţia pseudochistului în raport cu episodul acut al necrozei pancreatice se situează într-un interval foarte larg, de la 10 zile până la câteva luni, în medie 3 săptămâni. El trebuie diferenţiat de:

- colecţiile lichidiene acute (pseudo-pseudochistul), care apar precoce în evoluţia pancreatitelor acute severe (primele 2 săptămâni), ca reacţie inflamatorie indusă de necroza pancreasului şi ţesutului şi peripancreatic. Sunt localizate în imediata vecinătate a pancreasului, delimitate de viscerele de vecinătate, fără înveliş propriu epitelial sau capsulă formată din ţesut fibros şi/sau de granulaţie; au compoziţie electrolitică similară cu plasma şi o concentraţie scăzută în enzime pancreatice. Peste 50% se resorb odată cu rezoluţia pancreatitei acute [15];
- abcesele pancreatice reprezintă colecţii intraabdominale circumscrise, situate de regulă în vecinătatea pancreasului, care conţin puroi şi foarte puţin ţesut necrotic.

Diagnosticul clinic al pseudochistului este uşor de stabilit când la 4–6 săptămâni de la debutul unei pancreatite severe, remisă de regulă sub tratament conservator, apar semnele clinice clasice ale pseudochistului:

- durere epigastrică recurentă sau persistentă, acompaniată de semne care sugerează recurenţa unei pancreatite acute;
- semne de obstrucţie gastro-duodenală (compresiune extrinsecă): saţietate precoce, greţuri, vărsături, uneori intoleranţa digestivă totală;
- tumoră epigastrică palpabilă, prezentă în peste 50% din cazuri.

Nu există probe biologice specifice pentru pseudochistul de pancreas; titrul crescut al enzimelor pancreatice (amilazele şi lipazele serice şi urinare) sugerează mai degrabă recurenţa pancreatitei acute, hiperleucocitoza este prezentă în pseudochisturile infectate, iar sindromul biologic de colestază este prezent în pseudochisturile cefalice care realizează compresiunea extrinsecă a CBP. Astăzi, ecografia şi tomografia computerizată s-au impus ca principalele mijloace de diagnostic şi urmărire în dinamică a evoluţiei pseudochisturilor de pancreas (fig. 50.12–50.14).

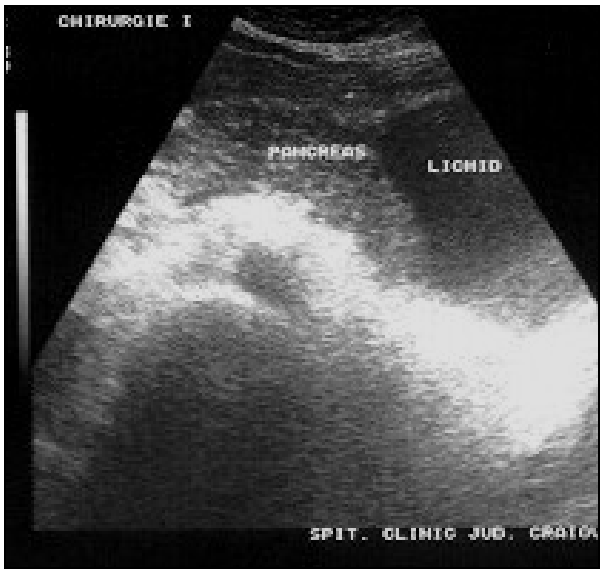
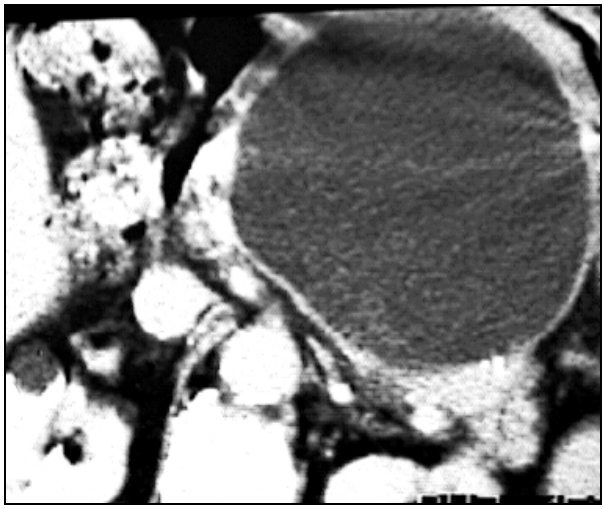


Figura 50.12. Aspect ecografic de pseudochist de pancreas.

CT cu contrast i.v. este probabil cel mai util mijloc imagistic care stabileşte cu precizie topografia, numărul, mărimea, structura, grosimea pereţilor, raporturile cu structurile înconjurătoare, diferenţiază pseudochistul de colecţiile lichidiene acute (element cu conotaţii terapeutice importante), evidenţiază complicaţiile secundare ca fistulele chisto-digestive, compresiunea pe structurile vasculare, pseudoanevrismele, obstrucţii ale canalelor pancreatice. Metoda este creditată cu o fidelitate de 90–100%, singurul inconvenient fiind imposibilitatea de a diferenţia pseudochistul de tumorile chistice maligne [42, 57].

Ecografia oferă date morfologice similare celor furnizate de TC, dar acurateţea sa (fidelitate 75–90%) este mult diminuată în special de meteorismul prezent aproape constant în stadiul de formare a pseudochistului. Rămâne principala investigaţie imagistică de urmărire în dinamică a pseudochistului [54].

a



b

Figura 50.13. Aspecte TC de pseudochist de pancreas.

Figura 50.14. Pseudochist de pancreas – aspecte TC.

Rezonanța magnetică cu substanță de contrast poate fi indicată în caz de insuficiență renală, când produşii de contrast iodați specifici explorărilor CT sunt contraindicați.

Ecoendoscopia şi colangiopancreatografia retrogradă endoscopică, metode moderne de investigație introduse în practica curentă în ultimii 10–15 ani au deopotrivă valoare diagnostică şi terapeutică: evidențiază obstrucția parțială sau totală a Wirsungului şi/sau efracțiile canalare, diferențiază colecțiile fluide de pseudochistul constituit (pereți subțiri în colecțiile fluide şi groşi, cu calcificări parietale în pseudochistul matur) şi este în acelaşi timp o metodă de drenaj al pseudochistului. CPRE permite şi stabilirea comunicării pseudochistului cu sistemul canalicular pancreatic [55, 58, 59].

COMPLICAȚIILE PSEUDOCHISTURILOR

Hemoragia

Frecvența hemoragiilor în interiorul unui pseudochist este de 6–8%. Hemoragia intrachistică este rezultatul eroziunii unui vas arterial de calibru mai mare sau mai mic, cu formarea unui pseudoanevrism. Arterele interesate sunt: artera splenică, gastroduodenală, pancreatico-duodenală, gastrică, hepatică. Circumstanțele de diagnostic sunt reprezentate de sindrom hemoragic de novo sau după un tratament chirurgical, radiologic sau endoscopic al unui pseudochist. Se poate exterioriza printr-o wirsungoragie, ruptură într-un viscer cavitar sau în cavitatea peritoneală. Sângerarea poate rămâne cantonată la nivelul pseudochistului.

Ruptura pseudochistului

Se poate face într-un organ cavitar (stomac, duoden, colon), în marea cavitate peritoneală sau prin intermediul unei fistule în abdomen, pleură sau pericard. Ruptura acută în marea cavitate peritoneală realizează un tablou grav în care mortalitatea este de 80% în cazurile cu hemoperitoneu asociat şi 15% în cele fără hemoperitoneu. Ruptura într-un organ cavitar poate constitui o vindecare spontană sau poate produce infectarea pseudochistului. Ruptura unui pseudochist caudal pancreatic poate fi asociată unei rupturi de splină.

ATITUDINE TERAPEUTICĂ

TRATAMENTUL MEDICAL CONSERVATOR

Orice pacient cu pancreatită acută trebuie spitalizat. Având în vedere posibilitatea evoluției spre complicații generale sau locale, pacientul trebuie îndrumat către o unitate cu posibilități de asistență multidisciplinară: gastroenterologie cu posibilitate de endoscopie bilio-pancreatică, ecografie endoscopică, terapie intensivă, radiologie imagistică (TC) şi intervențională, chirurgie. Pacienții trebuie monitorizați clinic, cu examinări repetate pentru a surprinde orice posibilă agravare. Repetarea dozajului enzimelor pancreatice nu are valoare. În absența unor semne de agravare nu este indicată repetarea examenului TC dacă a fost deja efectuat [61].

Tratamentul medical conservator este tratamentul de elecție al fazei precoce (primele 12–14 zile) şi are ca obiectiv primordial restabilirea volemiei şi balanței electrolitice, suportul nutrițional şi prevenirea complicațiilor sistemice [61].

Reechilibrarea hidroelectrolitică. Corecția hipovolemiei determinate de ileusul digestiv reflex, vărsături şi sechestrarea lichidiană în loja pancreatică se face prin administrarea de soluții hidroelectrolitice izotone cu o rată de administrare în funcție de frecvența cardiacă, tensiunea arterială, debitul urinar, presiunea venoasă centrală. După administrarea inițială, rapidă a unui volum important de soluții cristaloide pentru restabilirea tensiunii arteriale, se trece ulterior la un ritm corespunzător cu necesitățile zilnice de aport hidric, în funcție de balanța hidrică. Este necesară o sondă urinară pentru monitorizarea debitului urinar. La pacienții cu patologie cardiacă preexistentă administrarea de volume mari de lichide i.v. trebuie făcută sub controlul presiunii venoase centrale sau a presiunii venoase pulmonare. Funcția renală, electroliții, glicemia hematocritul şi pH-ul arterial sunt datele de laborator cu importanță în monitorizare [62].

Suplimentarea electrolitică. Potasiul trebuie adăugat zilnic până la o cantitate de 100 mEq/zi, calciul şi magneziul se monitorizează şi se administrează în caz de depleție.

Administrarea de *insulină* este necesară la valori ale glicemiei peste 250 mg/dl.

Transfuzia de sânge este indicată la bolnavii cu hematocritul sub 25%; valorile între 30–35% sunt considerate optime pentru perfuzia pancreatică.

Oxigenoterapie. 40% din PA prezintă o alterare a funcției respiratorii ce revine progresiv la normal în zilele următoare dacă evoluția nu este spre ARDS. Saturația de oxigen trebuie monitorizată şi orice element de insuficiență respiratorie trebuie evaluat prin radiografie pulmonară

Suprimarea alimentației orale este impusă de durerile abdominale şi intoleranța digestivă însă aceasta trebuie reluată progresiv la 48 de ore după ce pacientul nu mai prezintă dureri abdominale. Există întotdeauna teama că reluarea alimentației orale poate determina reapariția durerilor abdominale şi revenirea bolii [63]. Studiile pe subiecți umani normali au arătat ca o dietă bogată în carbohidrați (peste 50%) stimulează foarte puțin secreția pancreatică şi în acelaşi timp aduce şi un aport caloric important şi necesar [64].

Sonda de aspirație nazogastrică nu este justificată de rutină, neavând nici o influență asupra evoluției bolii. Nu se instalează decât dacă pacientul prezintă ileus reflex digestiv şi vărsături. Se suprimă odată ce se reia tranzitul digestiv [60, 62].

Administrarea de antiacide antisecretorii gastrice. Nu şi-au dovedit importanța în evoluția pancreatitei acute, neinfluențând în nici un fel evoluția bolii. Administrarea lor poate preveni însă evoluția spre alcaloză metabolică şi ulcerele de stres. Pacienții cu PA gravă sub ventilație mecanică pot dezvolta ulcere de stres şi pot prezenta o proliferare bacteriană gastrică datorită mediului alcalin şi risc de pneumonie de aspirație [60, 64]. Administrarea de antagonişti ai receptorilor H_2 este mijlocul cel mai eficient de prevenire al ulcerelor de stres, antiacidele şi inhibitorii de pompa de protoni nu sunt indicați deocamdată neexistând studii referitoare la prevenția apariției ulcerelor de stres deşi sunt cei mai eficace inhibitori ai secreției acide. Pacienții care nu sunt sub ventilație mecanică şi care se alimentează pe cale orală nu necesită administrarea de antiacide [65].

Tratamentul durerii. Confortul pacientului este important. Durerea trebuie apreciată şi tratată. Din cauza durerii pacienţii respiră superficial, stau imobilizaţi în pat crescând riscul de complicaţii pulmonare şi trombotice. Tratamentul de elecţie al durerilor de mare intensitate este reprezentat de morfină sau derivate morfinice, neexistând dovezi obiective despre un eventual spasm al sfincterului Oddi indus de morfină [64, 65]. Derivaţii salicilaţi şi antiinflamatoarele nesteroidiene sunt contraindicate din cauza efectelor lor secundare. Paracetamolul este indicat însă trebuie utilizat cu prudenţă la consumatorii de etanol [60].

Nutriţia artificială nu este justificată dacă reluarea alimentaţiei orale se face înainte de a 7-a zi de la debut. Pancreatita acută determină o stare catabolică în circa 60% din cazuri şi justifică un aport nutriţional suplimentar. Necesităţile energetice variază în funcţie de gravitate. Principiile generale sunt cele care se aplică la pacienţii cu agresiuni importante. Lipidele nu sunt contraindicate decât în caz de hipertrigliceridemie importantă. Necesităţile azotate sunt ridicate. Suplimentarea în micronutrimente cu viză antioxidantă în mod deosebit şi în zinc este indicată. Eficacitatea suplimentării în glutamină, soluţiile de nutriţie enterală cu viză imunomodulatorie şi noile emulsiuni lipidice pe baza de ulei de măsline sau de peşte nu a fost încă cercetată suficient [62, 65].

Suportul nutriţional se asigură pe cale enterală, cât mai precoce posibil, prin sondă nasojejunală. Jejunostomia nu trebuie să constituie ea însăşi o indicaţie chirurgicală. Nutriţia parenterală este indicată în completarea nutriţiei enterale dacă obiectivele de aport nu sunt atinse sau ca înlocuitor al acesteia dacă nu este tolerată [38, 62].

Nutriţia enterală joacă un rol important în evoluţia bolii: modulează răspunsul inflamator sistemic şi sepsisul şi reduce incidenţa SIRS şi MODS (*multiple organic dysfunction*). Nutriţia enterală totală este teoretic împiedicată de pareza gastrică, evacuarea duodenală întârziată, ileusul intestinal observate în pancreatitele acute grave. Mai multe studii au arătat însă o scădere semnificativă a complicaţiilor septice pancreatice dacă nutriţia enterală este instaurată precoce. Explicaţia acestui fenomen ar fi că nutriţia enterală precoce ar restabili bariera mucoasă prin aportul alimentar şi astfel ar reduce translocaţia microbiană [66].

Nutriţia artificială nu este indicată în formele uşoare deoarece toleranţa digestivă se reia de regulă la 48 de ore de la debut [15].

Antibioterapia preventivă [67, 68]. Necrozele pancreatice şi peripancreatice prezintă un risc de infecţie cu atât mai mare cu cât acestea sunt mai extinse şi cu cât trece mai mult timp de evoluţie a bolii. Infecţia pancreatică este un factor prognostic de gravitate şi constituie principala cauză de deces. Sursa infecţiei este endogenă, cu bacterii din tractul digestiv, floră plurimicrobiană. O serie de studii au arătat eficacitatea prevenţiei complicaţiilor septice pancreatice şi peripancreatice printr-o antibioticoterapie cu spectru larg, folosind antibiotice cu bună penetrabilitate în ţesutul pancreatic şi cu concentraţii eficiente local [69]. Din punct de vedere al scăderii mortalităţii rezultatele studiilor sunt contradictorii [70].

Spectrul antibioticelor trebuie să acopere *germenii* gram negativi din tubul digestiv. Calea de abord trebuie să fie intravenoasă şi durata de administrare să depăşească cu două săptămâni semnele clinice de vindecare (în cazul administrării pentru necroze infectate dovedite prin puncţie cu ac fin) [71]. Calităţile unui astfel de antibiotic sunt reprezentate de o bună penetrabilitate şi realizarea unor concentraţii eficace în ţesutul pancreatic, sucul pancreatic, necrozele pancreatice. Cele care realizează concentraţiile pancreatice cele mai ridicate sunt fluoroquinolonele, imipenemul şi mezlocilina. Dintre aceştia eficacitatea cea mai ridicată o are imipenemul [72, 73]. Alte antibiotice cu o bună penetrabilitate sunt cefalosporinele de generaţia a treia (cefoxitina are penetrabilitatea cea mai ridicată) dar eficacitatea lor este inferioară celor din prima grupă. Aminoglicozidele au o penetrabilitate tisulară slabă [74].

În PA severe durata tratamentului antibioticoterapic este de 10–14 zile. Prelungirea peste această durată prezintă risc de asociere a unei infecţii fungice şi necesită adăugarea unui antibiotic antifungic [15].

Tratamentele specifice au ca obiectiv antagonizarea autodigestiei enzimatice a pancreasului (aprotinina; gabexat, camostat), controlul secreţiei pancreatice (atropină, glucagon, somatostatina, octreotide) sau neutralizarea mediatorilor inflamaţiei (antagoniştii ai citokinelor, inclusiv lexipafant) [15, 64, 75].

TRATAMENTUL INSUFICIENȚELOR ORGANICE

ARDS (acute respiratory distress syndrome) este rezultatul agresiunii pulmonare din SIRS. Alveolele pulmonare se umplu cu lichid fapt care împiedică schimbul de gaze rezultând hipoxemie rezistentă la administrarea de oxigen. Radiografia pulmonară arată infiltrat interstițial difuz pulmonar. Tratamentul constă în intubație şi ventilație mecanică. Presiunea pozitivă la finalul expirației poate ajuta la menținerea deschisă a alveolelor pulmonare [60, 65, 76].

Insuficiența renală acută poate fi determinată de scăderea perfuziei renale prin hipotensiune şi hipovolomie sau poate fi rezultatul necrozei tubulare acute. Patogenia exactă a necrozei tubulare acute nu este clară, dar implică ischemie şi leziuni inflamatorii. Diagnosticul insuficienței renale presupune: creşterea creatininei serice peste 0, 5 mg/dl sau 50% peste nivelul bazal; scăderea cu peste 50% a *clearance*-ului creatininei; necesitatea de dializă. Pentru a face diferența între IRA prerenală şi renală este utilă fracția de excreție a sodiului: valorile sub 1% semnifică tulburări prerenale, valori peste 2% semnifică o cauză renală. Tratamentul este de susținere, urmăreşte readucerea parametrilor hemodinamici la normal, uneori necesitând instituirea dializei. Necesitatea hemodializei este factor de prognostic sever [38, 76].

Insuficiența cardiocirculatorie. Pacienții cu PA şi SIRS pot dezvolta hipotensiune (TA< 60 mmHg) în condițiile unei circulații hiperdinamice. Scăderea rezistenței vasculare periferice duce la vasodilatație şi creşterea debitului cardiac. Pacienții prezintă clinic creşterea frecvenței cardiace, amplitudinea crescută a pulsului periferic, tegumente calde, dar hipotensiune. Acest tip de şoc este în contrast cu şocul prezent la debut unde circulația este hipodinamică, alura vetriculară rapidă, pulsul periferic rapid şi slab, tegumentele periferic reci, cianotice. Tratamentul constă în monitorizare hemodinamică cu menținerea volumului circulator adecvat şi medicație inotropă [60, 62, 64, 65, 76].

Coagularea intravasculară diseminată este o complicație rară a pancreatitei acute. Sistemul coagulării este activat de un factor tisular, care duce la consumul factorilor de coagulare şi a trombocitelor prin coagulare intravasculară. Consecința este trombocitopenie, alungirea timpului de coagulare şi risc de hemoragii spontane. Dozările fibrinogenului plasmatic pot arăta valori normale, pentru că pe de o parte acesta creşte în pancreatita acută iar pe de altă parte se consumă în coagularea intervasculară diseminată (CID). Tratamentul este foarte dificil, heparina fiind indicată în trombozele vasculare [60, 62, 64, 65, 76].

Encefalopatia metabolică se datorează ischemiei cerebrale. Tratamentul se bazează pe repleție volemică şi hidroelectrolitică şi evitarea medicamentelor care determină alterarea senzoriului. Prognosticul depinde de gravitate. La pacienții consumatori cronici de alcool este dificil de diferențiat de manifestările de sevraj.

Insuficiența hepatică survine în general după o insuficiență circulatorie gravă.

Sub tratament medical conservator efectuat după principiile enunțate mai sus, PA poate evolua în următoarele direcții [38, 76, 77].

- remisiunea fenomenelor clinice, biologice şi a modificărilor imagistice,
- lipsa de răspuns cu agravarea stării generale, apariția şi/sau agravarea complicațiilor locale şi generale,
- apariția complicațiilor tardive.

În continuare, atitudinea terapeutică şi indicațiile chirurgiei sau altor metode terapeutice minim invazive sunt diferențiate în funcție de etiologia PA, modalitatea evolutivă (momentul apariției şi tipul complicațiilor).

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical a stat mult timp sub semnul disputelor şi controverselor, atât în ceea ce priveşte alegerea momentului operator optim cât şi a procedeelor folosite. Conferințele de consens şi ghidurile de diagnostic şi tratament au statuat două momente operatorii distincte, fiecare cu indicații şi procedee chirurgicale bine codificate: chirurgia precoce (primele 12 zile de la debut) şi chirurgia amânată sau tardivă (după 12–14 zile) [78].

Chirurgia precoce (primele 12 zile) are astăzi indicațiile chirurgicale limitate, de excepție:

- PA acute asociate cu icter/sepsis biliar: dezobstrucția CBP are consecințe favorabile

asupra evoluției bolii. Operația clasică este însă mult prea agresivă riscând să amplifice SIRS şi evoluția spre MODS (*multiple organic dysfunction syndrome*). Este înlocuită cu succes de CPRE şi sfincterotomia endoscopică. Astfel metodele clasice de decompresiune (colecistostomia, drenajul biliar extern cu tub Kehr, anastomozele biliodigestive) nu îşi mai găsesc astăzi justificarea, mulți considerându-le contraindicate [56];

- laparotomiile de diagnostic la bolnavii cu abdomen acut de etiologie neprecizată trebuie evitate la maximum deoarece nu aduc decât un beneficiu diagnostic, în schimb pot amplifica inflamația sistemică sau infecta zonele de necroză pancreatică sau peripancreatică.
- MSOF (*multiple systemic organic failure*) persistentă.

Necrozectomia trebuie evitată în faza precoce, având în vedere riscul crescut de sângerare, posibilitatea îndepărtării parenchimului indemn, precum şi morbiditatea şi mortalitatea postoperatorie semnificativ mai mari după necrozectomiile practicate pentru necroze sterile, comparativ cu cele pentru necroza infectată.

Chirurgia tardivă (după 12–14 zile) se adresează în primul rând complicațiilor evolutive locale (infecția focarelor de necroză pancreatică, pseudochistul, abcesele pancreatice, etc.) sau pot avea viză etiologică (în pancreatitele acute biliare).

TRATAMENTUL NECROZEI PANCREATICE STERILE

Tratamentul medical conservator. Pe lângă tratamentul specific de reanimare al pancreatitelor acute necrozante, grave se impune şi un tratament antibiotic de prevenire sau/şi de eradicare a unei infecții pancreatice [61]. Criteriile pe care trebuie să le îndeplinească un astfel de antibiotic sunt:

- să fie activ contra germenilor intestinali gram negativi, cel mai frecvent întâlniți în culturile provenite de la necrozele pancreatice infectate;
- să aibă o bună penetrabilitate în țesutul pancreatic;
- să realizeze în țesutul pancreatic o concentrație eficace, adică o concentrație mai mare decât CMI_{90} a majorității germenilor susceptibili de a produce infecția pancreatică.

Calea de administrare este intravenoasă iar durata antibioterapiei este de minim 14 zile. Prelungirea antibioterapiei peste această limită trebuie discutată şi antibioticele alese cu mare atenție, deoarece se pot supraadăuga infecții fungice dificil de tratat [15]. Mai degrabă decât prelungirea antibioterapiei se poate lua în discuție o debridare chirurgicală. Dacă se consideră totuşi necesară prelungirea antibioterapiei se poate adăuga un antimicotic în schema de tratament. Antibioticul cel mai eficace, deci cel cu o cel mai bun raport penetrabilitate/eficiență este imipenemul [72]. Alte asocieri cu eficacitate în scăderea ratei de infecții pancreatice sunt ciprofloxacin/ metronidazol, cefuroximul. În marea majoritate a studiilor antibioterapia profilactică a scăzut numărul infecțiilor pancreatice şi al intervențiilor chirurgicale, dar în privința scăderii mortalității rezultatele sunt controversate [73]. Decontaminarea selectivă digestivă presupune sterilizarea tubului digestiv în vederea prevenirii translocației bacteriene şi infectării necrozei sterile. Se face cu antibiotice care nu se absorb din intestin. Rezultatele privind morbiditatea, intervențiile chirurgicale şi mortalitatea sunt asemănătoare cu cele ale antibioticoterapiei sistemice [52, 53].

Necroza sterilă poate fi tratată cu succes prin mijloace medicale [79]. Prevenția infecției cu antibiotice şi tratamentul medical suportiv de reanimare permite supraviețuirea pacientului în primele două săptămâni de boală. Există totuşi autori care au susținut ideea unei intervenții chirurgicale precoce dacă starea clinică a pacientului nu s-a stabilizat sau îmbunătățit după 72 de ore de tratament intensiv, în scopul lavajului peritoneal [56]. Însă, nici un studiu randomizat în acest sens nu a putut valida o asemenea atitudine chirurgicală agresivă. Dacă pacientul prezintă date clinice şi biologice de sepsis după primele 7 zile de evoluție a bolii este indicată efectuarea unei tomografii computerizate şi puncției aspirativă fină din colecțiile sau zonele de necroză pancreatică. Dacă infecția pancreatică este astfel confirmată, este indicat mai degrabă tratamentul chirurgical de debridare şi terapie intensivă decât continuarea tratamentului cu antibiotice [6, 15, 20].

TRATAMENTUL NECROZEI INFECTATE [21]

Dovedirea infecției necrozei este indispensabilă pentru strategia terapeutică. Dacă datele clinice, computer-tomografice şi biologice au o valoare orientativă, numai examenul microbiologic al probelor obținute prin puncția percutană ghidată imagistic permite afirmarea diagnosticului de infecție şi identificarea germenului. Puncția este indicată numai la pacienții care prezintă argumente clinice, computer-tomografice şi biologice care ridică suspiciunea unei infecții, puncția de sistem nefiind recomandată. Se realizează cu ac fin 18–22 G sub ghidaj computer-tomografic. Trebuie puncționate, sub rezerva accesibilității, leziunile a căror remaniere computer-tomografică este cea mai evocatoare de infecție [6]. Nu trebuie puncționat țesutul pancreatic sănătos. Deoarece infecția poate surveni chiar din prima săptămână de boală puncția trebuie realizată precoce. Repetarea puncției este indicată de la pacienții la care persistă tulburările sau se amplifică după o primă puncție negativă. Proba obținută trebuie imediat tratată pentru identificarea germenului şi obținerea antibiogramei. Uneori, caracteristicile macroscopice ale lichidului prelevat pot transforma gestul diagnostic într-unul terapeutic de drenaj [6].

Obiectivele tratamentului chirurgical sunt [43, 80]:

- îndepărtarea completă a tuturor țesuturilor infectate pentru că eliberarea în circulație a produşilor de metabolism şi a toxinelor bacteriene întreține sepsisul şi determină evoluția către MSOF;
- prevenirea complicațiile tardive ca abcesul pancreatic, cu mortalitate foarte mare, prin îndepărtarea sfacelurilor infectate;
- lavajul zonelor de infecție pancreatică şi peripancreatică;
- asigurarea unui drenaj adecvat după debridare;
- prezervarea la maximum a țesutului pancreatic viabil, pentru a evita pe cât posibil repercusiuni asupra funcției pancreatice endo- şi exocrine.

Din această ultim obiectiv se deduce faptul că momentul optim al intervenției chirurgicale nu este mai devreme de 12–14 zile de la debutul bolii pentru că înainte de acest interval zonele necrotice nu sunt perfect maturate, adică bine individualizate şi delimitate de țesutul pancreatic sănătos, adevărate sechestre pancreatice, ce vor putea fi uşor îndepărtare prin digitoclazie, disecție boantă. Înainte de acest interval intervenția chirurgicală nu va putea detaşa zonele de necroză decât cu sacrificii importante de țesut pancreatic sănătos, cu risc mare de hemoragie din acesta, şi deci cu riscuri de sechele tardive ale funcției exocrine şi endocrine [20, 21, 43].

Tehnica chirurgicală optimă de îndepărtare a acestora nu a fost complet stabilită. Există mai multe procedee chirurgicale:

- debridare chirurgicală însoțită de drenaj extern;
- debridare chirurgicală însoțită de un lavaj-drenaj închis;
- debridare chirurgicală cu metoda abdomenului semideschis sau deschis şi laparotomii iterative.

TRATAMENTUL ABCESULUI PANCREATIC

Tratamentul abcesului pancreatic presupune evacuarea puroiului, toaleta cavității abcesului şi drenajul acesteia până la vindecare. Dacă există unele cazuri „fericite” de drenaj spontan intern într-unul din viscerele cavitare ale colecțiilor pancreatice cu vindecarea acestora, bineînțeles că aceasta nu reprezintă o evoluție spontană naturală a bolii ci cazuri cu totul întâmplătoare.

DRENAJUL PERCUTAN

Presupune introducerea unor catetere de drenaj percutan, ghidat imagistic la nivelul colecțiilor pancreatice şi peripancreatice cu material purulent [81]. Seriile inițiale relatau un succes de 79%, apreciabil şi îmbucurător [82]. Analiza mai atentă a acestor studii a arătat că abcesele puncționate, uniloculare, simple, erau de fapt pseudochisturi infectate, care reprezintă o altă entitate clinică, la care drenajul este mai eficace şi mai încununat de succes. Dacă se elimină din aceste serii pseudochistele pancreatice infectate rata de succes scade la 14%. Drenajul percutan cu ghidare

radiologică imagistică nu este uşor de realizat din punct de vedere tehnic [83]. Necesită multiple catetere de drenaj şi manipulări repetate ale acestora şi un radiolog dedicat şi experimentat. Studiul lui Lee *et al.* a arătat o marjă până la 10 catetere pe pacient (în medie 3) durata drenajului de circa 5 săptămâni şi o medie de 8 TC pe pacient [84]. Tomografia computerizată este folosită pentru localizările profunde ale colecţiilor, pentru cele superficiale se poate utiliza ecografia.

Tehnica folosită este tehnica Seldinger pentru evitarea structurilor intestinale. cateterul odată instalat se irigă repetat pentru a spăla cavitatea apoi se reexaminează TC pentru a vedea dacă mai sunt funduri de sac nedrenate. Drenajul se poate lăsa sub acţiunea gravităţii dacă este decliv sau se poate racorda la un sistem de aspiraţie. Necesită irigare periodică pentru repermeabilizare. Dimensiunile obişnuite ale cateterelor sunt 12–14–16 F; dacă se astupă frecvent cu detritusuri necesită schimbarea cu un cateter cu dimensiune mai mare 24 sau 30 F. Se mai poate face apel la instilarea intracavitară de urokinază. Antibioticele intracavitare nu şi-au dovedit eficacitatea. Se lasă pe loc până nu mai drenează decât sub 10 ml/zi [43].

DRENAJUL CHIRURGICAL DESCHIS

Calea de abord variază în funcţie de localizarea abceselor. S-au propus abordul retroperitoneal prin lombotomie, laparotomia mediană anterioară. Obiectivul operaţiei este explorarea largă, completă a cavităţii peritoneale, deschiderea largă a tuturor abceselor pancreatice, debridare cât mai completă şi mai agresivă a necrozelor pancreatice, peripancreatice, retroperitoneală. La fel de importantă este şi metoda de drenaj postoperator şi modul de închidere al plăgii operatorii [85].

Metoda cea mai utilizată este *drenajul cu abdomen deschis sau semideschis* şi laparotomiile seriate. Această atitudine chirurgicală este dominată de ideea că la o primă laparotomie nu se poate evacua decât materialul purulent lichefiat rămânând infecţia din pereţii cavităţilor la nivelul cărora procesul de distrucţie va continua cu lichefiere ulterioară şi necesitate de eliminare [85]. Ca urmare, la prima laparotomie cavităţile abceselor se drenează şi se meşează cu comprese sau câmpuri de tifon umede, folosind substanţe sau folii care să împiedice aderenţa la viscere. Peretele abdominal este închis cu caracter temporar cu fire de sutură care încarcă toate straturile peretelui abdominal sau numai pielea. La fel se pot folosi adevărate fermoare de material steril ale căror margini se suturează sau se fixează la perete [86, 88]. La fiecare două–trei zile se planifică o relaparotomie, care este facilitată de această modalitate de închidere a peretelui abdominal, nu necesită o anestezie foarte profundă şi poate fi efectuată chiar la patul pacientului, în serviciul de reanimare, nu neapărat în sala de operaţie. Studiile multicentrice au evidenţiat o mortalitate medie a acestei tehnici in jurul a 1% cu limite între 9 şi 22%. Această metodă se continuă până când plaga este granulată, curată, stabilizată. Principalele dezavantaje al acestei metode sunt anesteziile generale repetate şi fistulele intestinale (până la 20%) şi eventraţiile postoperatorii întâlnite după aproximativ 15% din cazuri [87].

Drenajul-lavaj cu abdomen închis. Debridarea iniţială cvasicompletă este efectuată la fel ca mai sus, urmată de instalarea la nivelul bursei omentale a unui sistem de drenaj-lavaj cu catetere multiperforate, cu unu sau mai multe lumene, după care marele epiploon se închide pentru a crea o cavitate în care să se poate efectua un lavaj continuu, realizat prin pasajul unor volume mari de ser (până la 20 de litri pe zi) în scopul îndepărtării tuturor sfacelurilor, detritusurilor necrotice, enzimelor şi peptidelor active care se elimină din pancreas şi din ţesuturile necrozate. Lavajul se continuă până când lichidul prelevat este curat şi nu mai prezintă amilaze. Dezavantajul acestei metode este reprezentat de faptul că este limitată numai la bursa omentală. Mortalitatea înregistrată în literatură cu această metodă este între 8–29% [72, 88].

COMPLICAŢIILE PROCEDEELOR DE DRENAJ

Complicaţiile cele mai frecvente şi letale după drenajul deschis şi închis sunt hemoragia şi sepsisul prelungit. Hemoragia peroperatorie sau postoperatorie apare de obicei prin detaşarea escarelor necrotice de pe vasele de sânge sau în urma escarelor de decubit produse de tuburile de dren. O metodă de tratament minim invazivă este embolizarea percutană, care poate controla uneori hemoragia. În majoritatea cazurilor este necesară expunerea vasului de sânge cu ligatura acestuia şi/sau meşajul hemostatic [89].

Cu toate eforturile de debridare agresivă şi extensivă în primul moment există un risc de abcese reziduale până la 16%. Tratamentul acestora poate fi chirurgical clasic sau percutan.

Fistulele pancreatice reprezintă, de asemenea, o complicaţie a debridărilor chirurgicale, incidenţa lor fiind de circa 30%. Din fericire circa 90% se pot închide spontan. În literatura de specialitate, dar şi în experienţa noastră am utilizat cu succes octreotidul pentru a scurta durata de închidere a fistulei, care altfel se poate întinde până la câteva luni de zile. Un alt procedeu care ne-a oferit satisfacţie a fost utilizarea unei combinaţii de nutriţie enterală şi parenterală totală care reduce la minim secreţia pancreatică şi permite închiderea fistulei. Altfel, fistulele trenante în timp necesită pancreatectomie caudală. Altă posibilitate de tratament mini-invaziv de închidere a fistulei este reprezentată de injectarea de adeziv rapid polmerizabil (N-butil-2-cianoacrilat) în traiectul fistulei [90].

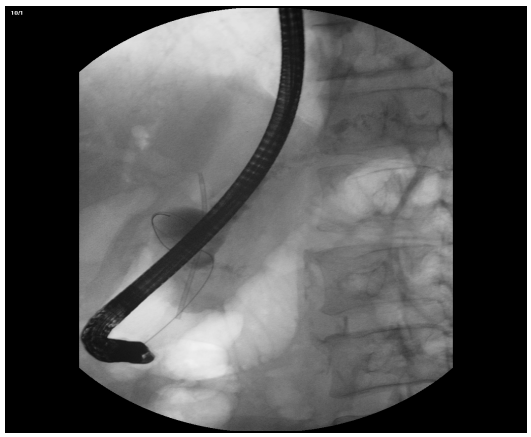
Fistulele intestinale au fost relatate cu o frecvenţă de 10–40% în diverse studii. Tratamentul lor este variat în funcţie de existenţa sau nu a peritonitei generalizate sau localizate, de prezenţa sau nu a unui traiect izolat. În funcţie de aceasta se poate opta pentru o reintervenţie chirurgicală sau pentru un tratament conservator [56].

Morbiditatea şi mortalitatea după drenajul prin laparotomie este de 15–53% şi, respectiv, 6, 2–25%. Incidenţa relaparotomiilor este de 17–71%, fiind necesare deci mai multe reintervenţii pentru îndepărtarea completă a materialului septic şi de distrucţie tisulară [74].

DRENAJUL TRANSPAPILAR

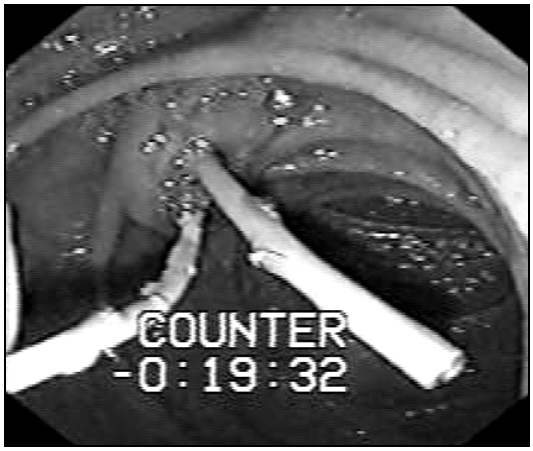
Abcesele pancreatice sau pseudochisturile pancreatice pot fi drenate pe cale endoscopică transpapilară în situaţia în care prezintă comunicare cu canalul pancreatic principal. Circa 60% din pseudochisturile de pancreas cu localizare cefalică prezintă comunicare cu sistemul canalicular pancreatic.

Metoda presupune realizarea la început a unei CPRE care permite vizualizarea acestei comunicări, eventuale stricturi ale canalului pancreatic, rupturi (fig. 50.15). Urmează inserţia unui fir ghid până la nivelul cavităţii, cu dilataţia unei eventuale



a

b



c

Figura 50.15. Drenaj transpapilar-transductal în timpul CPRE: a. CPRE cu vizualizarea stentului în CBP; b. Plasarea unui fir ghid prin ductul pancreatic în pseudochist; c. proteză biliară şi pancreatică vizualizate endoscopic.

stricturi şi apoi alunecarea pe acesta a unui stent care poate fi pierdut în duoden dar mai practic este un cateter nasogastric pe care pot fi efectuate lavaje repetate. Metoda permite prelevarea prin periaj de probe pentru examenul citologic pentru a exclude un cancer pancreatic în cazul stenozelor de canal pancreatic. Totodată la finalul suprimării drenajului nasogastric se poate plasa un stent pe termen lung în caz de stenoze ductale. Presupune şi efectuarea unei papilotomii şi sfincterotomii endoscopice (SE) [91].

DRENAJUL ECOENDOSCOPIC [59, 92, 93]

Începe cu realizarea unei ecoendoscopii care permite vizualizarea chistului sau abcesului din duoden sau din stomac. Ecografia permite aprecierea conţinutului acestuia omogen sau neomogen, limpede sau cu septuri, detritusuri, sfaceluri. Scopul ecografiei este şi acela de a alege zona de puncţie optimă, lipsită de vase de sânge sau de circulaţie colaterală prin modul Doppler color [94]. Odată aleasă zona, se puncţionează, poziţia acului fiind verificată ecografic. Urmează dilatarea traiectului cu balon de dilataţie endoscopică şi inserţia unui cateter de drenaj, de preferinţă nasogastric. În cazul unui pseudochist bine maturat, cu conţinut clar, metoda este foarte eficientă. În cazul în care există un abces pancreatic acesta necesită lavaje repetate, reverificarea endoscopică şi ecoendoscopică a vacuităţii cavităţii abcesului şi se poate realiza chiar necrozectomie pancreatică: fie cu sonda Dormia prin orificiul de puncţie, fie cu un endoscop pediatric introdus în cavitate şi cu sonda Dormia, sau prin lărgirea orificiului de chistoduodenostomă sau de chistogastrostomă şi introducerea unui endoscop cu canal de lucru şi a unor instrumente de lucru, inclusiv a unui aspirator mai puternic.

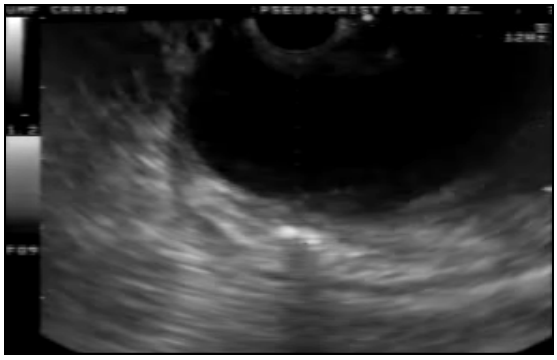
Dilatarea stomei poate fi realizată cu balon până la circa 2 cm. Metoda este eficientă în cazul pseudochisturilor. În cazul abceselor pancreatice necesită dilatarea traiectului şi inserţia unui cateter mai mare care să permită apoi lavajul endoscopic repetat cu evacuarea resturilor de material necrotic şi infectat. Avantajele sunt reprezentate şi de evitarea producerii unei fistule externe. Complicaţiile metodei sunt reprezentate de perforaţia stomacului sau a duodenului în peritoneu liber sau retroperitoneal, hemoragia dintr-un vas de sânge parietal (fig. 50.16) sau dintr-un pseudoanevrism ce poate duce la intervenţie chirurgicală de urgenţă.

TRATAMENTUL PSEUDOCHISTULUI PANCREATIC

Urmărirea imagistică în evoluţie a acestora, cel mai bine prin studii TC, a arătat că 40% din pseudochistele cu diametrul sub 6 cm regresează spontan dacă nu există o comunicare cu canalul pancreatic. Regresia tardivă este cu atât mai probabilă cu cât pseudochistul este de talie mai mică. Pseudochistele simptomatice şi cele cu diametrul peste 6 cm trebuie drenate (chirurgical sau prin metode nechirurgicale: puncţie eco-CT-ghidată), deoarece pot dezvolta complicaţii evolutive: recidiva pancreatitei acute, complicaţii hemoragice, supuraţia chistului, ruptura chistului (în peritoneu liber – peritonită chimico-enzimatică gravă, grevată de o mortalitate până la 50%, sau într-un viscer cavitar, cu constituirea unei fistule interne şi dispariţia chistului; perforaţia în colon duce la infectarea gravă a pseudochistului cu instalarea unei septicemii severe), compresiunea asupra structurilor anatomice de vecinătate (care poate determina icter mecanic, complicaţii pielo-ureterale, tromboze venose cu hipertensiune portală segmentară, generatoare de HDS grave prin rupturi de varice esofagiene).

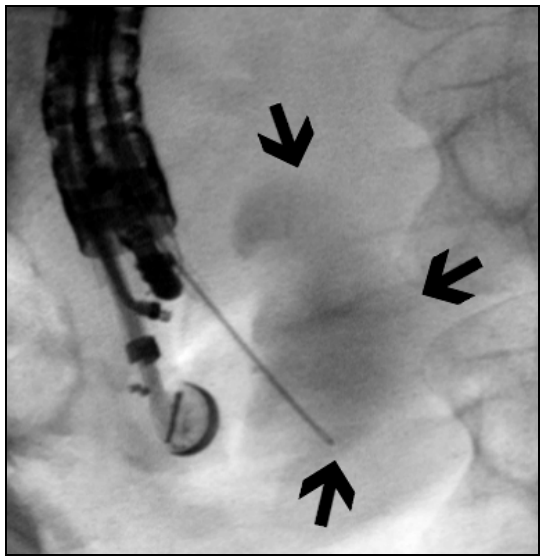
Tratamentul poate fi endoscopic, radiologic sau chirurgical [95].

Tratamentul endoscopic poate consta în drenaj transpapilar, eficient când pseudochistul pancreatic comunică cu sistemul canalicular pancreatic. Presupune efectuarea unei colangiografii endoscopice retrograde care poate pune în evidenţă această comunicare. Când aceasta există se efectuează SE urmată de instalarea unui cateter de drenaj. Dacă se pune în evidenţă o strictură canaliculară pancreatică aceasta se poate dilata cu balonaş. Cateterul este astfel confecţionat încât se automenţine în poziţie, deversând secreţiile pancreatice în duoden. Se va suprima ulterior, de regulă după circa 2–3 luni, timp în care poate fi schimbat dacă se obstruează. 60% din pseudochisturile cefalice pancreatice comunică cu sistemul canalicular pancreatic [21, 91].



a

b



c

Figura 50.16. Drenaj transgastric ecoendoscopic al unui pseudochist de pancreas: a. Imagine EE a unui pseudochist de pancreas corporeo-caudal, care comprimă stomacul; b. Imaginea ecoendoscopică a stentului plasat transgastric în pseudochist; c. Imagine endoscopică cu vizualizarea lichidului drenat prin stent.

O altă variantă de drenaj endoscopic este cea *directă* prin peretele gastric sau duodenal cu crearea unei fistule interne care asigură drenajul pseudochistului (fig. 50.15). Metoda are ca principal risc hemoragia, prin interceptarea unui vas de sânge din peretele pseudochistului. Diminuarea riscului hemoragic se face folosind drenajul *ecoendoscopic,* modul de lucru Doppler permițând vizualizarea vaselor de sânge din peretele tubului digestiv şi al pseudochistului, alegând astfel o zonă fără vase de sânge sau circulație colaterală [93].

Metoda, creditată cu 20% complicații (infecție, hemoragie, perforații), 15% recidive şi mortalitate sub 1% este contraindicată în pseudochisturile complicate (suprainfecție, hemoragie), multiple, situate în vecinătatea unor procese inflamatorii acute (necroză, abces), precum şi în cazurile cu hipertensiune portală segmentară (splenomegalie, hemoragie digestivă superioară prin ruptura varicelor esofagiene) [93].

Drenajul percutan ghidat radiologic permite inserția unui cateter care va drena la exterior secrețiile pancreatice, dezavantajul fiind acela că în cazul unui pseudochist comunicant cu canalul pancreatic principal drenajul se va transforma într-o fistulă pancreatică externă ce va necesita tratament specific pentru rezolvare. In cazul unui eşec medical se poate ajunge la pancreatectomie caudală. Drenajul percutanat ghidat ecografic sau TC, procedeu de radiologie intervențională, rămâne încă o metodă cu indicații limitate (pseudochisturile imature sau infectate, situate sau fuzate în imediata vecinătate a peretelui abdominal), datorită numărului mare de eşecuri (54%) şi recidive (63%), precum şi incidentelor şi complicațiilor redutabile pe care le poate genera: leziuni ale viscerelor adiacente (stomac, splină, colon, intestin), hemoragii digestive, celulită la locul de implantare a cateterului, infecție [83, 84, 89].

Drenajul chirurgical extern este o metodă simplă, dar care la fel ca şi drenajul percutan are riscul de a determina o fistulă pancreatică externă [95].

Drenajul chirurgical intern, metoda cea mai eficientă şi mai recomandată, presupune crearea unei fistule interne între cavitatea pseudochistului şi stomac (chistogastroanastomoză), duoden (chis-

toduodenoanastomoză) sau un segment de intestin subțire sub forma unei anse excluse în Y à la Roux (chisto-jejunoanastomoză).

Fistulele pancreatice interne şi externe au un tratament de primă intenție medical sau endoscopic: chirurgia este rezervată eşecurilor [96].

TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE BILIARE

Pancreatitele acute biliare au în general o evoluție favorabilă, dar ridică problema recidivei. Chirurgia biliară nu are indicație de urgență. Etiopatogenia pancreatitei acute biliare este legată de migrarea transpapilară a unui calcul sau inclavarea acestuia în papila duodenală. Majoritatea pacienților cu pancreatită acută biliară (80%) prezintă un canal comun terminal de evacuare biliară şi pancreatică. S-a demonstrat că dezobstrucția biliară precoce în pancreatita acută biliară are consecințe favorabile asupra evoluției ulterioare a bolii [97]. Aceasta determină drenajul căii biliare principale şi are efecte favorabile mai degrabă prin rezolvarea sau prevenirea sepsisului biliar adăugat decât prin reducerea presiunii din căile bilio-pancreatice. Acest drenaj este de preferat să se realizeze pe cale endoscopică prin sfincterotomie şi evacuarea calculului. Consensul terapeutic este acela că în PA biliare indiferent de gravitate, asociate cu icter obstructiv şi/sau angiocolită, SE trebuie indicată şi efectuată imediat ce s-a stabilit diagnosticul pentru că are un efect favorabil asupra evoluției bolii. Un alt consens terapeutic este acela că în pancreatitele acute uşoare sau medii nu există nici o indicație de dezobstrucție biliară de urgență, întrucât aceasta nu aduce nici un beneficiu asupra evoluției bolii, nu evidențiază calculi şi mai mult decât atât poate produce complicații [6, 20].

Două situații nu fac încă obiectul unui consens:

- în PA biliare grave, fără icter sau angiocolită, unii autori recomandă de rutină efectuarea unei SE în urgență, în cursul primelor 72 de ore, susținând o ameliorare semnificativă a evoluției bolii. Studiile comparative în acest sens furnizează rezultate contradictorii, aşa încât conferința de consens franceză din 2001 nu a putut face recomandări în acest sens [6]. Totuşi, o meta-analiză a patru trialuri randomizate pe această temă sugerează un beneficiu semnificativ pentru CPRE de urgență (primele 72 de ore) în cazul pancreatitelor acute biliare grave şi dacă este indicată, efectuarea unei sfincterotomii endoscopice [15];
- în PA văzute în primele 12 ore de la debut nu se poate face o predicție asupra evoluției şi de aceea nu se poate face nici o recomandare.

În formele de pancreatită acută necomplicată, prognosticul este dominat de riscul de recidivă. Colecistectomia trebuie efectuată de preferință în cursul aceleiaşi spitalizări şi pe cale laparoscopică. În funcție de dotarea cu echipament şi de experiența fiecărui centru, căutarea şi tratamentul litiazei coledociene se poate face fie în acelaşi timp cu colecistectomia laparoscopică, fie înaintea acesteia cu ajutorul unui examen imagistic de înaltă performanță (ecografie endoscopică sau rezonanță magnetică nucleară) în vederea unei sfincterotomii endoscopice preoperatorii [6, 98].

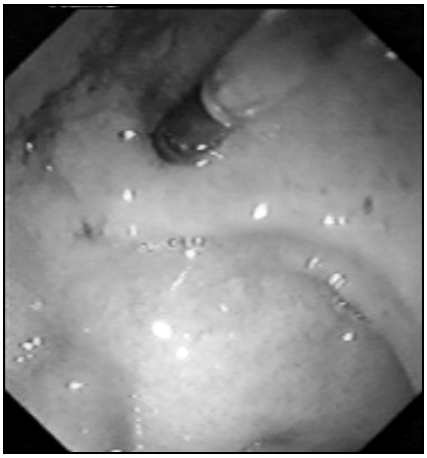
În PA grave, prognosticul este dominat de complicațiile generale şi locoregionale. Colecistectomia laparoscopică poate fi realizată şi la distanță de fenomenele acute dar se însoțeşte de o rată de conversii foarte crescută. La bolnavii cu risc operator ridicat se poate preconiza o SE fără colecistectomie asociată [99].

Pancreatita acută post-CPRE poate surveni de o manieră imprevizibilă. Factorii de risc sunt multiplii, legați de pacient, de tehnică sau de operator. Cea mai bună cale de prevenire este limitarea cât mai mare a indicațiilor diagnostice. Prevenția medicamentoasă rămâne decepționantă.

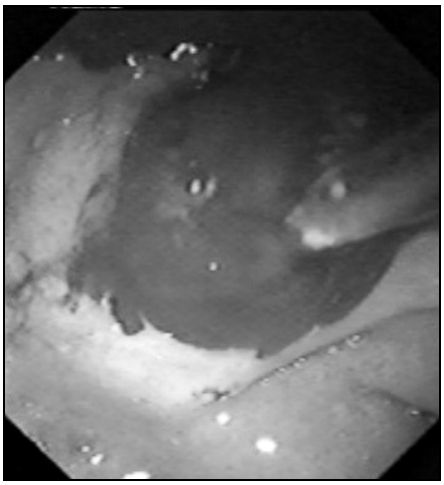
SECHELELE PANCREATITEI ACUTE ŞI CALITATEA VIEȚII

Diabetul insulinodependent survine cu frecvență variabilă fiind favorizat de necrozele extinse şi de pancreatectomiile largi. Este definitiv şi se poate agrava.

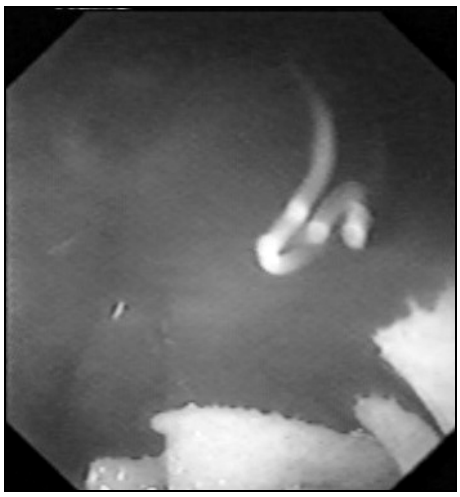
Insuficiența pancreatică exocrină, cu sau fără manifestări clinice, constatată între urmările imediate ale pancreatitei acute se ameliorează adesea spontan. Explorările funcționale nu ar trebui efectuate decât dacă semnele clinice persistă.



a



b



c

Figura 50.17. Hemoragie digestivă superioară după drenaj endoscopic transduodenal: a. Vizualizarea sfincterotomului „*pre-cut*" înainte de pătrunderea în peretele duodenal, b, c. Sângerare masivă după penetrarea peretelui duodenal.

Anomaliile canalare frecvente par favorizate de caracterul necrozant al pancreatitei acute şi de originea alcoolică.

O serie de studii din literatură au investigat modificările funcționale şi morfologice care apar după un puseu de pancreatită acută. Majoritatea lor au arătat că funcția pancreatică exocrină este grav afectată în primele zile de la debutul bolii. Ulterior, în evoluție, funcția pancreatică revine la normal, deşi o recuperare totală nu are loc la toți pacienții [43]. Toate aceste studii au investigat atât funcția pancreatică exocrină cât şi modificările morfologice pancreatice. Metodele de studiu au implicat ecografia abdominală, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică şi tomografia computerizată. Toate aceste studii au arătat că factorii care au influență asupra alterărilor morfofuncționale ulterioare episodului acut sunt legați de gravitatea atacului şi de etiologia pancreatitei. Majoritatea pacienților care au suferit o PA necrozantă au prezentat o insuficiență pancreatică în primul an după atac. O parte din pacienți îşi recapătă funcția pancreatică normală dar o alterare a acesteia persistă într-o proporție importantă.

Etiologia este un alt factor determinant. În timp ce după PA biliară modificările funcționale pancreatice rareori mai sunt prezente după un an de zile, PA etanolică duce la o disfuncție pancreatică exocrină ce poate persista luni de zile şi poate chiar să nu mai revină niciodată la normal. Nu este totuşi clar dacă modificările funcționale şi morfologice prezente după o PA etanolică sunt simple consecințe ale PA sau, mai probabil, acest episod de PA este prima manifestare clinică a pancreatitei cronice la un consumator cronic de etanol care a fost asimptomatic până în acel moment [5]. Argumentele pentru această explicație ar fi faptul că la un alcoolic cronic pancreatita acută apare după ani de zile de consum şi că nu există nici o dovadă ştiințifică pentru faptul că abuzul acut de alcool la un pacient care în mod obişnuit nu consumă alcool ar putea declanşa o pancreatită acută. În plus, există modificări funcționale şi morfologice la pacienții cu PA etanolică ce sugerează că acestea au avut loc înainte de declanşarea episodului acut [100]. Prognosticul pacienților cu PA etanolică este

dificil de stabilit din moment ce nu putem spune dacă atacul a fost o PA sau prima manifestare a unei PA etanolice cronice [5]. Un studiu a arătat că încetarea consumului de alcool ar aduce mortalitatea acestui grup la valorile de la pacienții non-alcoolici, în timp ce riscul de deces la cei care continuă să consume este de 5 ori mai mare.

Pe ansamblu, calitatea vieții după PA este bună. Aceste rezultate pe termen lung justifică o atitudine terapeutică de nivel înalt.

BIBLIOGRAFIE

1. Steinberg WM, Acute Pancreatitis, in Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed, Saunders 2006, 1241-1264.
2. Banks PA, Epidemiology, natural history and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis, Gastrointestinal Endoscopy *2002*; 56:6.
3. Steer LM, Exocrine Pancreas: in Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, 17th ed., W. B. Saunders 2004.
4. Hanck C, Singer MV: Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis?. Scand J Gastroenterol 1997; 32:625.
5. Les Conferences de Consensus, SNFGE 2001, Pancreatite aigue – texte court – conclusions et recommendations du jury, ANAES (Association Nationale d'Acreditation et d'Evaluation de Sante, France.
6. Diehl AK, Holleman Jr DR, Chapman JB, *et al*: Gallstone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997; 157:1674.
7. Lankisch PG, Droege M, Gottesleben F: Drug-induced acute pancreatitis: Incidence and severity. Gut 1995; 37:565.
8. Milminick T, Frick TW: Drug-induced pancreatitis. Drug Saf 1996; 14:406.
9. Haber PS, Wilson JS, Apte MV, *et al*: Lipid intolerance does not account for susceptibility to alcoholic and gallstone pancreatitis. Gastroenterology 1994; 106:742.
10. Heller SJ, Ferrari AP, Carr-Locke DL, *et al*: Pancreatic duct stricture caused by islet cell tumors. Am J Gastroenterol 1996; 91:147.
11. Fortson MR, Freedman SN, Webster 3rd PD: Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90:2134.
12. Loftus Jr EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, *et al*: Intraductal papillary – mucinous tumors of the pancreas – clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Gastroenterology 1996; 110:1909.
13. Lehman GA, Sherman S: Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. Gastrointest Endosc Clin North Am 1995; 5:145.
14. Toouli J, M Brooke Smith, Bassi C., Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R, Guidelines for the management of acute pancreatitis, Journal of Gastroenterology and Hepatology (2002) 17 (Suppl.) S15-S39.
15. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, *et al*: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89:442.
16. Chen HY, Abdulian JD, Escalante-Glorsky S, *et al*: Clinical outcome of post-ERCP pancreatitis: Relationship to history of previous pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90:2120.
17. Desautels SG, Slivka A, Hutson WR, *et al*: Postcholecystectomy pain syndrome: Pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi type III. Gastroenterology 1999; 116:900.
18. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, *et al*: Meta-analysis of somatostatin, ocreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:237.
19. Tarnasky PR, Hofman B, Aabakken L, *et al*: Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1997; 92:1125.
20. Wilcox CM, Varadarajulu S., Eloubeidi M, Role of Endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis – a systematic review, Gastrointestinal Endoscopy 2006, 63;7:1037-1045.
21. Isaji S. Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S, JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management, J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13(1):48-55.
22. Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber WA, Scheele GA, editors. The pancreas: biology, pathobiology, and disease. 2nd edition. New York: Raven Press; 1993.
23. Gorelick F, Matovcik L. Lysosomal enzymes and pancreatitis. Gastroenterology 1995;109: 620–5.
24. Gukovskaya AS, Vaquero E, Zaninovic V, Gorelick FS, Lusis AJ, Brennan ML, *et al*. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. Gastroenterology 2002;122:974–84.
25. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, *et al*. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:13126–31.
26. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells. Gastroenterology 1992;103:205–13.
27. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, *et al*: Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. Gastroenterology 1993; 104:853.
28. Lerch MM, Gorelick FS. Trypsinogen activation in acute pancreatitis. Med Clin North Am 2000;84:549–63.
29. Mooren FC, Hlouschek V, Finkes T, Turi S, Weber IA, Singh J, *et al*. Early changes in pancreatic acinar cell

calcium signaling after pancreatic duct obstruction. J Biol Chem 2003; 278:9361–9.
30. Halangk W, Kruger B, Ruthenburger M, Sturzebecher J, Albrecht E, Lippert H, *et al*. Trypsin activity is not involved in premature, intrapancreatic trypsinogen activation. Am J Physiol 2002;282:G367–74.
31. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, Roth W, Ruthenbuerger M, Reinheckel T, *et al*. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. J Clin Invest 2000;106:773–81.
32. Prinz RA: Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology. Int J Pancreatol 1991; 9:31.
33. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, *et al*. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology 2002;2:104–7.
34. Toyama MT, Lewis MP, Kusske AM, *et al*: Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1996; 31(Suppl 219):20.
35. Sweiry JH, Mann GE: Role of oxidative stres in the pathogenesis of acute pancreatitis. Scand J Gastro-enterol 1996; 31(Suppl 219):10.
36. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175:76–83.
37. Kingsnorth A: Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. Gut 1997; 40:1.
38. Purcaru F, Ghelase F *et al*., Resuscitation principles in severe acute pancreatitis complicated by multiple organ dysfunctions, Chirurgia 1997 Sep-Oct;92(5):309-23.
39. Chiutu L, Georgescu E, Purcaru F, Nemes R, Georgescu I, Severity factors of acute renal failure in severe acute pancreatitis, Chirurgia 2006 nov–dec; 101:609-13.
40. Beger HG, Rau B, Mayer J, *et al*. Natural course of acute pancreatitis. World J Surg 1997;21:130-5.
41. UK guidelines for the management of acute pancreatitis Gut 2005 54 (suppl 3):1-9.
42. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, *et al*: Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: A multicentre study. Lancet 2000; 355:1955.
43. Balthazar EJ, Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation, Radiologic Clinics of North America 2002; 40:6.
44. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus AJ, *et al*: Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: Techniques and results. Am J Roentgenol 1998; 170:969.
45. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, CarterR, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC, Dervenis C, Ulrich CD, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos JP, Buchler MW: International Association of Pancreatology. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. Pancreatology 2002, 2:565-573.
46. Sugiyama M, Atomi Y, Risk factors for acute biliary pancreatitis, Gastrointestinal Endoscopy 2004;60:210-2.
47. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP: Biliary sludge. Ann Intern Med 1999; 130:301.
48. Papachristou GI, Whitcom DC, Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. Clin Lab Med 25 (2005) 17–37.
49. Koenraad J M *et al*, A modified CT Severity Index for evaluating acute pancreatitis: Improved correlation with patient outcome Am J Roentgenol 2004 183(5):1261-1265.
50. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index as a predictor of outcomes for severe pancreatitis. Am J Surg 2000; 179:352–5.
51. Tenner S, Sica G, Hughes M, *et al*: Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113:899.
52. Ho HS, Frey CF: Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis. Arch Surg 1995; 130:817.
53. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, *et al*: Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. Am J Surg 1994; 167:201.
54. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, *et al*: Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg 1995; 222:57.
55. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, *et al*: Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: Results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective deconta-mination. Clin Infect Dis 1997; 25:811.
56. Baron TH, Morgan DE, Acute necrotizing pancreatitis, New England Journal of Medicine 2004; 340:18:1412-1417.
57. Schmid SW, Uhl W, Friess H *et al*., The role of infection in acute pancreatitis, Gut 1999;45:311-316.
58. Georgescu I, Nemes R, Cartu D, Surlin V *et al*, Severe acute pancreatitis – diagnostic and therapeutic strategy, Chirurgia 2005 nov–dec;100(6):557-62.
59. Balthazar EJ, Staging of acute pancreatitis, Radiologic Clinics of North America 2002;40:6.
60. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. Gastroenterology 1996;111:755-64.
61. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2002;56:7-17.
62. Heinrich S, Schafer M *et al*., Evidenced based treatment of acute pancreatitis Annals of Surgery 2006;243:2:154-168.
63. Dragomir C, Lefter L, Recommendations of the Consensus Conference about diagnosis and treatment of acute pancreatitis Iasi 2005, Chirurgia 2005 Jul-Aug; 100(4):402-6.
64. Mayerle J, Simon P, Lerch M, Medical treatment of acute pancreatitis, Gastroenterol. Clin N Am 2004:33:855-869.

65. Levy P, Heresbach D, Pariente EA, Boruchowicz A, Delcenserie R, Millat B, Moreau J, Le Bodic L, de Calan L, Barthet M, Sauvanet A, Bernades P: Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. Gut 1997, 40:262-266.
66. Fantini S, Tomassetti P, Pezzilli R, Management of acute pancreatitis: current knowledge and future perspectives, World Journal of Emergency Surgery 2006 1:16.
67. Ohrbuch M, Optimizing outcome in acute pancreatitis, Clinics in Family Practice 2004;6:3:607-625.
68. Gupta R, Patel K, Calder PC, *et al*. A randomized clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in the patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II *6). Pancreatol 2003;3:406–13.
69. Golub R, Siddiqi F, Pohl D: Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. J Gastrointest Surg 1998; 2:496.
70. Bassi C, Falconi M: Discussion on prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. Gastroenterology 2004, 27:1015-1016.
71. Sanio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, *et al*: Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. Lancet 1995; 346:663.
72. Delcenseire R, Yzet T, Ducroix JP: Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. Pancreas 1996; 13:198.
73. Pezzilli R: Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis:yes or no? JOP 2004, 5:161.
74. Büchler M, Malfertheiner P, Friess H, *et al*: Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterology 1992; 103:1902.
75. Pederzoli P, Bassi S, Vesentini S, *et al*: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993; 176:480.
76. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG: German Antibiotics in SevereAcute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis:a placebo-controlled, double-blind trial. German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Gastroenterology 2004, 126:997-1004.
77. Popescu I, Management of acute severe pancreatitis, Chirurgia 2006 May–Jun;101(3):225-8.
78. Nathens AB *et al*, Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis, Crit Care Med 2004; 32:12:2524-2536.
79. Lefter LP, Dajbog E, Scripcariu V, Dragomir C, Safety and efficacy of conservative treatment in acute severe pancreatitis, Chirurgia 2006 Mar-Apr; 101(2):135-9.
80. Götzinger P, Wamser P, *et al*. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival Surg Infect 2003 4(2):205-211.
81. Hartwig W, Werner J, Muller CA, Uhl W, Buchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. Hepatobiliary Pancreat Surg 2002;9:429-35.
82. Marincas M, Bratucu E *et al*., Surgical approach in acute necrotising pancreatitis, Chirurgia 2006 May-Jun; 101(3):237-47.
83. Mithofer K, Mueller PR, Warshaw AL. Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. World J Surg 1997;21:162-8.
84. Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, *et al*: Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: Results in 20 patients. J Vasc Interv Radiol 1998; 9:565.
85. Van Sonnenberg E, Wittich GR, Goodacre BW, Casola G, D'Agostino HB. Percutaneous abscess drainage: update. World J Surg 2001;25:362-9; discussion 370-2.
86. Lee MJ, Wittich GR, Mueller PR, Percutaneous intervention in acute pancreatitis, Radiographs 1998 May–Jun; 18(3):711-24, discussion 728.
87. Funariu G, Bintintan V, Seicean R, Scurtu R, Surgical treatment of severe acute pancreatitis, Chirurgia 2006 nov–dec; 101 (6):599-607.
88. Tsiotos GG, Luque-de Leon E, Soreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, *et al*. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. Am J Surg 1998;175:91-8.
89. Branum G, Galloway J, Hirchowitz W, Fendley M, Hunter J. Pancreatic necrosis: results of necrosectomy, packing, and ultimate closure over drains. Ann Surg 1998;227:870-7.
90. Beger HG, Büchler M, Bittner R, *et al*: Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: Results of a prospective clinical trial. World J Surg 1988; 12:255.
91. Rao R, Fedorak I, Prinz RA: Effect of failed computed tomography–guided and endoscopic drainage on pancreatic pseudocyst management. Surgery 1993; 114:843.
92. Seewald S, Brand B, Groth S, Omar S, Mendoza G, Seitz U, *et al*. Endoscopic sealing of pancreatic fistula by using N-butyl-2-cyanoacrylate. Gastrointest Endosc 2004;59:463-70.
93. Venu RP, Brown RD, Marrero JA, Pastika BJ, Frakes JT. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic abscess: technique and results. Gastrointest Endosc 2000;51:391-5.
94. Seewald S, *et al*., Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm.Gastrointest Endosc 2005;62:92-100.
95. Seifert H, Dietrich C, Schmitt T, Caspary W, Wehrmann T. Endoscopic ultrasound-guided one-step transmural drainage of cystic abdominal lesions with a large-channel echo endoscope. Endoscopy 2000; 32:255-9.

96. Park JJ, Kim SS, Koo YS, Choi DJ, Park HC, Kim JH, *et al*. Definitive treatment of pancreatic abscess by endoscopic transmural drainage. Gastrointest Endosc 2002;55:256-62.
97. Nemes R, Georgescu I *et al*., The pancreatic pseudocyst – late complication of the severe acute pancreatitis. Therapeutic options, Chirurgia 2006 May-Jun;101(3):259-65.
98. Weltz C, Pappas TN: Pancreatography and the surgical management of pseudocysts. Gastrointest Endosc Clin North Am 1995; 5:269.
99. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, *et al*: German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. N Engl J Med 1997; 336:237.
100. Turcu F, Minimally invasive approach in gallstone disease complicated with acute pancreatitis, Chirurgia 2005 Jan–Feb; 100(1):35-40.
101. Uhl W, Muller CA, Krahenbuhl L, *et al*. Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. Surg Endosc 1999;13:10–6.
102. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, *et al*: The different courses of early and late onset of idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994; 107:1481.

C. PANCREATITA CRONICĂ

VASILE SÂRBU

DEFINIȚIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Între diferitele forme etiologice, morfologice şi evolutive ale pancreatitei cronice (PC) există atât de multe diferențe, încât putem admite că în acest moment este posibil să includem în această boală un grup de afecțiuni pancreatice cronice care au câteva elemente comune, şi anume: inflamația cronică şi fibroza pancreasului, precum şi efectul acestora – distrucția elementelor secretorii glandulare tradusă prin insuficiența exocrină şi endocrină pancreatică [1].

Prin prisma acestor elemente comune putem admite că pancreatita cronică este o boală progresivă, ireversibilă, cu caracter inflamator, care ajunge în final la aceleaşi aspecte morfolologice, şi anume la atrofii, anomalii structurale localizate la nivelul glandei şi organelor de vecinătate (duoden, calea biliară, vasele sangvine, plexurile nervoase etc.).

Simptomul major al acestei boli este **durerea**.

Țesutul exocrin este distrus înaintea celui endocrin care este afectat doar în faza finală a bolii. Instalarea insuficienței exocrine, relevată de malabsorbție şi steatoree, precede instalarea diabetului zaharat.

Pancreatita cronică este mai frecventă în Europa şi America de Nord, incidența bolii fiind mai mare în țările în care se consumă mai mult alcool. Există şi situații în care această regulă nu se aplică. În țările dezvoltate, 70% din pancreatitele cronice sunt de etiologie alcoolică şi afectează mai ales bărbații de 35–45 de ani. Formele idiopatice de pancreatită cronică (30%) se întâlnesc mai ales la tineri de 15–30 de ani sau la vârstnici de 50–70 de ani [1].

Pancreatita cronică tropicală se întâlneşte la copiii din Asia şi Africa [2]. Frecvența reală a pancreatitei cronice nu este cunoscută, deoarece multe cazuri evoluează asimptomatic lungi perioade de timp. Se admite ca 0,04–5% din populația „sănătoasă" suferă de pancreatită cronică.

În spitalele din România, prevalența acestei boli este de 0,5–0,94%, iar în protocoalele necropsice se regăsesc 5,19% cazuri cu pancreatită cronică [3].

ETIOLOGIA PANCREATITEI CRONICE

Se admite că pancreatita cronică ar fi produsă de consumul cronic de alcool (cca 70% dintre cazuri). Pe locul doi s-ar afla cca 20% din cazuri, care ar fi idiopatice, iar restul de 10% sunt cazuri cu etiologie cunoscută, dar mai rară: autoimună, ereditară, tropicală, hiperparatiroidismul în mutațiile genei fibrochistice, şi tripsinogenului. O categorie aparte, inclusă tot în această grupă sunt pancreatitele cronice cu obstrucții ductale prin traumatisme, calculi, tumori, chiste şi pseudochiste, *pancreas divisum*.

Pancreatita acută nu este consemnată ca având un potențial de cronicizare, vindecarea făcându-se prin *restitutio ad integrum*, nu prin fibrozări sau sclerozări ale glandei.

CONSUMUL DE ALCOOL ŞI PANCREATITA CRONICĂ

Acest factor etiologic al pancreatitei cronice, deşi admis unanim, a suscitat numeroase controverse, deoarece nici un studiu convingător nu a găsit vreo corelație între ritmul consumului de alcool, cantitatea consumată şi dezvoltarea bolii.

De asemenea, nu se poate accepta, din lipsă de dovezi, că ar exista un nivel maxim de siguranță a consumului de alcool, acest fenomen fiind individual. Şi mai bizar este faptul că din marii consumatori cronici de alcool, doar 5–10% dezvoltă pancreatită cronică [3], ceea ce sugerează faptul ca pentru a se dezvolta această afecțiune sunt necesari şi alți factori alimentari, cum ar fi

consumul de grăsimi, proteinele în exces etc. Deşi factorul etiologic este acelaşi – alcoolul – pancreatita cronică („ciroza pancreasului") nu coexistă aproape niciodată cu ciroza hepatică.

Fumatul se pare că este un factor agravant al consumului de alcool, deoarece creşte formarea de radicali liberi, în timp ce concentraţiile de antioxidanţi scad.

COMPONENTA EREDITARĂ ÎN DEZVOLTAREA PANCREATITEI CRONICE

Este mult studiată în ultima perioadă, chiar dacă este un factor etiologic rar întâlnit în pancreatita cronică.

Se ştie că 80% dintre cei ce se nasc cu defectul genetic vor face pancreatită cronică, ceea ce ne face să admitem că este vorba de o transmitere autosomal dominantă. S-au făcut corelaţii cu anomalii ale genei tripsinogenului (PRSSI, proteaze, serine 1) situate pe braţul lung al cromozomului 7 (7q 35).

Mutaţiile codonilor 29 şi 122 în gena tripsinogenului cationic (PRSSI) produc pancreatită cronică ereditară. Mutaţiile genei cationului tripsinogen nu se regăsesc în pancreatita tropicală unde mai mulţi membri ai familiilor fac pancreatită cronică. De fapt, cauza pancreatitei tropicale nu este cunoscută, deşi s-au făcut studii genetice pe subiecţii din Bangladesh, Tamil Nadu, India de Sud.

Inhibitorul proteazei serice Kazat tip 1 (SPINK 1) cunoscut ca inhibitor al tripsinogenului, fiind un important factor în autoactivarea tripsinei intrapancreatice este incriminat în producerea pancreatitei cronice. Din acest motiv Witt şi Pfutzer sugerează că mutaţiile SPINK 1 sunt asociate cu pancreatita cronică. Mutaţiile SPINK 1 sunt prezente la 2% din populaţie şi la 22% dintre pacienţii cu pancreatită cronică. De asemenea, mutaţia genei regulatorului conductanţei fibrozei transmembranale de cistic (CFTR) este prezentă la câţiva pacienţi cu pancreatită cronică. Rolul testelor mutaţiilor CFTR este incert la ora actuală, deşi se caută explicaţii la pancreatita cronică idiopatică bazându-se pe teste de acest tip.

În pancreatita cronică tropicală, la o parte din pacienţi s-au descris mutaţiile inhibitorului seric al proteazei (SPINK 1).

În anul, 2001 Elis şi colaboratorii au prezentat testele genetice din pancreatita ereditară şi au propus să se informeze populaţia despre riscul cancerului pancreatic asociat cu pancreatita cronică. La ora actuală se comercializează teste genetice pentru identificarea CFTR (*cistic fibrozis transmembrane conductance regulator*) obţinându-se pozitivări la 18–23 % dintre cazuri PSTI (*pancreatic secretor tripsininhibitor*).

FUMATUL CA FACTOR ETIOLOGIC ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Tutunul şi fumatul au fost mult mai puţin studiate în comparaţie cu alcoolul, între factorii etiologici ai pancreatitei cronice. În ultimul an aceste studii au început să apară; Talamini şi alţii au studiat comparativ fumatul, alcoolul şi indicele masei corporale la 67 pacienţi cu pancreatită acută şi 396 pancreatită cronică alcoolică. La ambele grupe a găsit o prevalenţă ridicată a fumatului (78 *vs* 92%).

Asocierea alcoolului cu fumatul creşte pericolul dezvoltării pancreatitei cronice. Bolnavii cu pancreatită cronică trebuie să oprească fumatul în mod obligatoriu.

PATOGENIA PANCREATITEI CRONICE

CLASIFICAREA PANCREATITEI CRONICE

Conform clasificării Marsilia – Roma pancreatitele se împart în patru clase [3]:

1. Pancreatitele acute
2. Pancreatitele cronice calificate
3. Pancreatitele cronice obstructive
4. Pancreatitele cronice inflamatorii.

În această clasificare forma de pancreatită cronică cu cea mai largă răspândire ar fi aceea în care apare pe primul plan calcifierea şi are ca etiologie abuzul de alcool, hipercalcemia, malnutriţia, factori ereditari sau idiopatici. Ceea ce surprinde la această clasificare este faptul că pancreatita cronică inflamatorie este grupată separat, deşi prin definiţie toate pancreatitele cronice reprezintă leziuni inflamatorii de lungă durată cu efecte obstructive, cicatriceale, fibroase etc.

Din acest motiv ca şi din cauza repetatelor clasificări şi corectări constatate de-a lungul anilor vom reda în continuare evoluţia diverselor teorii

care au explicat patogenia pancreatitei cronice, mai ales că toate acestea îşi au valabilitatea lor cel puţin parţială şi în zilele noastre.

Unele dintre acestea, au avut o aplicabilitate mai îndelungată şi sunt grupate în „vechile teorii" privitoare la pancreatita cronică. Altele sunt mai noi, legate mai mult de biologia celulară şi moleculară, şi de genetică, grupate în „noile teorii" sau „teoriile moderne" ale Pancreatitei Cronice. Acestea sunt de fapt mai mult teorii integratoare ale celor vechi, folosindu-se ca liant elemente moderne.

TEORIILE PATOGENIEI PANCREATITEI CRONICE

Cele patru teorii care au dominat scena patogeniei pancreatitei cronice şi într-un fel o domină şi astăzi, sunt:

A. Teoria stresului oxidativ
B. Teoria toxico-metabolică
C. Teoria litiazei şi a obstrucţiei ductale
D. Teoria necrozei şi fibrozei pancreatice.

Vom reda în continuare elementele esenţiale afirmate de fiecare dintre aceste teorii.

A. Teoria stresului oxidativ

Această teorie pleacă de la realitatea că omul dispune în mod natural de oxidaze hepatice cu rol în „detoxificarea sângelui". Produşii oxidativi au ca efect producerea de leziuni la nivelul membranelor celulare lipidice prin peroxidarea lipidelor, ceea ce pleacă de la efectul asupra lizozomilor şi a granulelor cu zimogeni, ceea ce duce la degranularea mastocitelor şi la leziuni inflamatorii.

Aceste oxidaze hepatice pot ajunge în pancreas fie prin refluxul doudenopancreatic, fie pe cale sangvină. Acţiunea lor duce la obţinerea de molecule ce conduc la leziuni de tip oxidativ (radicali liberi, produşi de peroxidare ai lipidelor etc.). Aşa se realizează procesul inflamator cronic din pancreatite şi apare fibroza pancreasului. Stresul oxidativ este accentuat de consumul de alcool. Aportul inadecvat de proteine antioxidante şi de oligoelemente ar fi un element favorizant pentru apariţia pancreatitei cronice.

Oligoelementele (zinc, cupru, magneziu) sunt necesare pentru activitatea superoxiddismutazei, iar seleniul este un element esenţial al gluthation-peroxidazei.

Ca o confirmare a acestei teorii ar fi faptul ca terapia cu antioxidante ameliorează durerile din pancreatita cronică şi previne apariţia fibrozei la animalele de experienţă. Fumatul de ţigarete accentuează efectele alcoolului în determinarea pancreatitei cronice, prin creşterea formării de radicali liberi şi scăderea concentraţiei de antioxidanţi.

Se consideră că alcoolul ar fi metabolizat nu numai de celulele hepatice, ci şi de celulele pancreatice exocrine, atât pe cale oxidativă, cât şi nonoxidativă.

În pancreas, ca şi în ficat, metabolismul oxidativ este produs de aceeaşi enzimă P45O2E1. Pornind de la aceste date se consideră că pancreatita cronică ar fi un fel de „ciroză a pancreasului", oarecum similară „cirozei hepatice". Această teorie ar fi stat în continuare în picioare, ca dominantă, dacă nu s-ar considera că produşii metabolismului oxidativ ar fi epifenomenul şi nu cauza inflamaţiei pancreasului.

B. Teoria obstrucţiei ductale

Este cunoscută importanţa dată obstrucţiei ductale în pancreatita acută. Ceea ce este cert şi admis unanim, este faptul că în amonte de un obstacol ductal pancreatic, apare dilataţie ductală şi inflamaţie difuză a glandei [4]. Aceste obstacole, în mod clasic sunt produse de stenoze papilare, stenoze secundare unui traumatism, compresii realizate de chiste şi pseudochiste pancreatice. Aceste fenomene s-au admis în pancreatita acută unde un calcul colesterinic sau o achenă colesterinică, sau ramura unui tub Kehr pot constitui cauza unei pancreatite acute.

Cercetarile lui Henré Sarles au relevat faptul că *o pancreatită cronică apare printr-un mecanism diferit de o pancreatită acută* [2, 5].

Din acest motiv trebuie reconsiderate modalităţile prin care de la un obstacol ductal se ajunge la o pancreatită cronică. Pancreatita cronică obstructivă este mult mai rară decât pancreatita cronică calcificată.

O formă rară de pancreatită cronică obstructivă o regăsim în caz de *pancreas-divisum.* Acesta reprezintă o lipsă a fuzionării pancreasului ventral

şi dorsal în cursul ontogenezei. Drenajul secreției pancreatice este stânjenit, deoarece majoritatea secreției se drenează prin canalul dorsal ce se deschide în duoden prin papila accesorie sau mică.

Această situație se pare că se regăseşte la 10% din populație, care nu dezvoltă totuşi pancreatită cronică. Se recunoaşte totuşi faptul că pancreatita cronică obstructivă, după dezobstrucție va prezenta un tablou clinic care se îmbunătățeşte semnificativ, spre deosebire de rezultatele obținute în pancreatita cronică calcificată.

Plecând de la aceste realități şi de la faptul că stenozele canalare pancreatice sunt realizate direct sau secundar de către calculii canalari, s-au aprofundat cercetările privind litogeneza pancreatică. S-a ajuns la concluzia că *alcoolul modulează* excreția pancreatică atât calitativ, cât şi cantitativ. Sucul pancreatic este mai litogenic la alcoolici şi produce dopuri proteice şi calculi intraductali. Aceşti calculi erodează canalele, dau stenoze, determină stază şi noi calculi în amonte.

Mecanismul litogenic al alcoolului nu se bazează doar pe modificările sucului pancreatic sub aspect cantitativ, dar şi pe *scăderea citratului* din această secreție. Citratul trebuie să aibă un echilibru în raport cu calciul. Sub aspectul alcoolului, sucul pancreatic este mai *vâscos*, de asemenea alcoolul duce la hiposecreția de enzime, cum ar fi *lactoferina* şi la creşterea eliberării de CCK. S-a studiat de asemenea o proteină sintetizată de acinii pancreatici – *Litostatina*– cunoscută în literatură sub numele de *PSP (pancreatic stone protein)*. Aceasta ar preveni precipitarea carbonatului de calciu din secreția pancreatică. Studiile naturale au infirmat relația dintre consumul de alcool şi PSP şi nu s-au demonstrat nici mutații ale genei PSP la pacienții cu pancreatită cronică. Studii similare s-au efectuat cu *Glicoproteina 2 (GP2)* care are similarități cu proteina Tamm - Horsfall implicată în formarea calculilor renali. O altă proteină studiată a fost Osteopontina implicată în litogeneza renală şi în ateroscleroză. Formarea calculilor prin exces de calciu se întâlneşte şi în *hiperparatiroidie*. Hipercalcemia, la aceste cazuri, stimulează celula acinoasă în producerea de calciu, care se va concentra în sucul pancreatic favorizând calculogeneza. Această teorie a obstrucției canalare nu explică în faza inițială procesul de fibroză pancreatică, atunci când procesul lezional are o formă uşoară. Nu se ştie astfel dacă apariția calculilor este cauza sau efectul pancreatitei cronice.

C. Teoria toxic – metabolică Bordalo

Această teorie susține faptul că alcoolul ar avea efecte directe asupra celulelor pancreatice. Prin metabolismul alcoolului ar apare *esteri de etil ai acizilor graşi.* Aşa a apărut ideea că în celulele pancreatice apare o *degenerescență lipidică*. Aceasta conduce la fibroza similară cu cea din ficat, apărând *atrofii acinare* şi apoi *fibroză interstițială*. Aceşti esteri de etil sunt produşi în celulele exocrine pancreatice prin *metabolism nonoxidativ.* Hidroliza esterilor de etil apare şi în miocard şi în alte țesuturi la fel ca în ficat şi pancreas. Această *„steatopancreatită”* se consideră că ar fi mai degrabă efectul şi nu cauza pancreatitei cronice sau că ar evolua în paralel una cu cealaltă [3].

D. Teoria necrozei pancreatice urmată de fibroză

Se consideră că în pancreatita ereditară, după episoade de pancreatită acută, apar necroze de fibrozarea glandei. Se ştie totuşi, că în pancreatita cronică evenimentul inițial este canalar, şi nu acinar ca în pancreatita acută.

Aşa a apărut teoria celor două evenimente inițiale sau a celor două lovituri.

a. modificări canalare prin dopuri şi calculi;
b. fibroză pancreatică, apărută aşadar, după necroze care generează ulterior şi calculi.

În pancreatita ereditară s-a clarificat rolul unei mutații la nivelul tripsinogenului cationic astfel încât, acesta nu mai poate fi inactivat decât la o autodigestie necontrolată şi evolutivă.

Teoriile moderne privind patogenia pancreatitei cronice sunt prezentate mai jos.

Teoria atacului autoimun (Cavallini)

Această teorie susține că pancreatita cronică s-ar produce printr-un mecanism similar colangitei sclerozante primare. În cazul pancreatitei cronice

atacul autoimun s-ar produce asupra epiteliului canalar.

Alcoolul ar avea rolul de a iniția acest proces prin modificările epiteliului ductal sub aspect antigenic. Se recunoaşte şi un efect toxic direct al alcoolului asupra epiteliului ductal.

Teoria pancreatitei acute ca eveniment sentinelă (*Sentinel Acute Pancreatitis Event*)

Această teorie încearcă să unifice teoriile mai vechi ale necrozei urmate de fibroză, ale stresului oxidativ şi teorii toxico-metabolice.

Se consideră că în pancreatita cronică există inițial, o agresiune asupra țesutului acinar prin alcool, stresuri oxidative etc. Se activează tripsinogenul şi apare un prim episod de pancreatită acută (sentinelă). Organismul răspunde printr-un process inflamator, producând neutrofile, limfocite şi eliberând citokine (TGF, TNF - a, IL - a, IL - 6). Acestea vor atrage mai târziu celule profibrotice (celule stelare etc).

Chemoatracția şi activarea acestor celule stelare este *primum movens* în inițierea fibrozei pancreatice.

După atacul prin alcool sau stresuri oxidative continue, celulele stelare, deja prezente, vor secreta colagen cu rol crescut în producerea fibrozei.

Teoria căilor fiziopatologice diferite în pancreatitele cronice

S-a constatat că nu există un mecanism unic de producere a unei pancreatite cronice, deoarece fiecare factor etiologic are o cale a sa de producere a afecțiunii sau mai multe căi, care nu se suprapun la toate situațiile. Apariția pancreatitei cronice presupune coexistența mai multor factori de risc, aceasta explicând şi faptul că mulți alcoolici nu dezvoltă fibroză pancreatică. O lungă perioadă de timp, pancreatitele cronice s-au clasificat după aspecte clinice sau radiologice şi etiologice, ceea ce a impus numeroase corecturi şi revizuiri. Aşa s-a ajuns la clasificarea Marsilia – Roma a pancreatitelor.

Cel mai recent sistem de clasificare a pancreatitelor cronice este *sistemul Tigar – O* care porneşte de la factorii etiologici: toxic, idiopatic, genetic, autoimun, recurent, obstructiv [1].

Această teorie a fost susținută în anul 2001 de către Etemad şi Witcomb, şi reprezintă o clasificare etiologică a pancreatitelor cronice în care factorii etiologici au fost împărțiți în cinci grupe, conform tabelului următor.

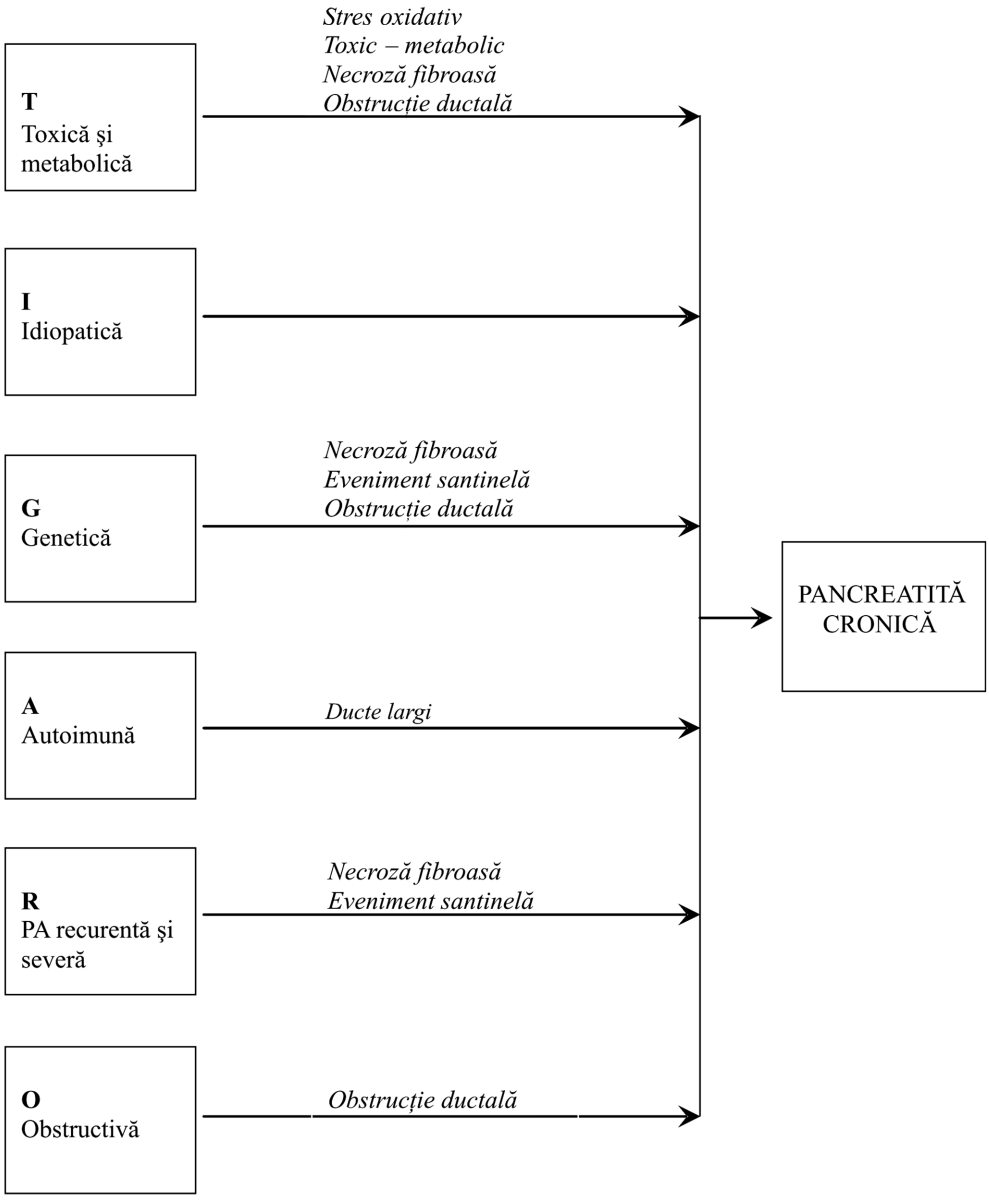
Se observă că inițialele acestor factori etiologici dau denumirea sistemului TIGAR – O.

Tabelul 50.1

Clasificarea etiologică Tigar – O a pancreatitelor cronice

Factorul etiologic	
Toxic - metabolic	Alcoolul, fumatul, hipercalcemia Insuficiența renală cronică, toxinele
Idiopatic	Cu debut precoce Cu debut tardiv Tropicală
Genetic	Pancreatita ereditară (mutația tripsinogenului cationic) Mutația CFTR Mutația SPINK 1 Deficiența de alfa1-antitripsina
Autoimun	Pancreaatita cronică autoimună izolată Pancreatita cronică autoimună asociată altor boli autoimune (CSP, Sindrom Sjogren etc.)
Pancreatitele acute recurente şi severe	Postnecrotică Pancreatita acută recurentă Ischemică - vasculară
Obstructivă	Pancreas *divisum* Tumori intrapapilare Adenocarcinoame ductale

Această teorie caută să identifice factorii de risc în producerea pancreatitei cronice şi nu neapărat factorii etiologici. Aceşti factori de risc pot duce la pancreatită cronică printr-un mecanism unic, ca în schema următoare.



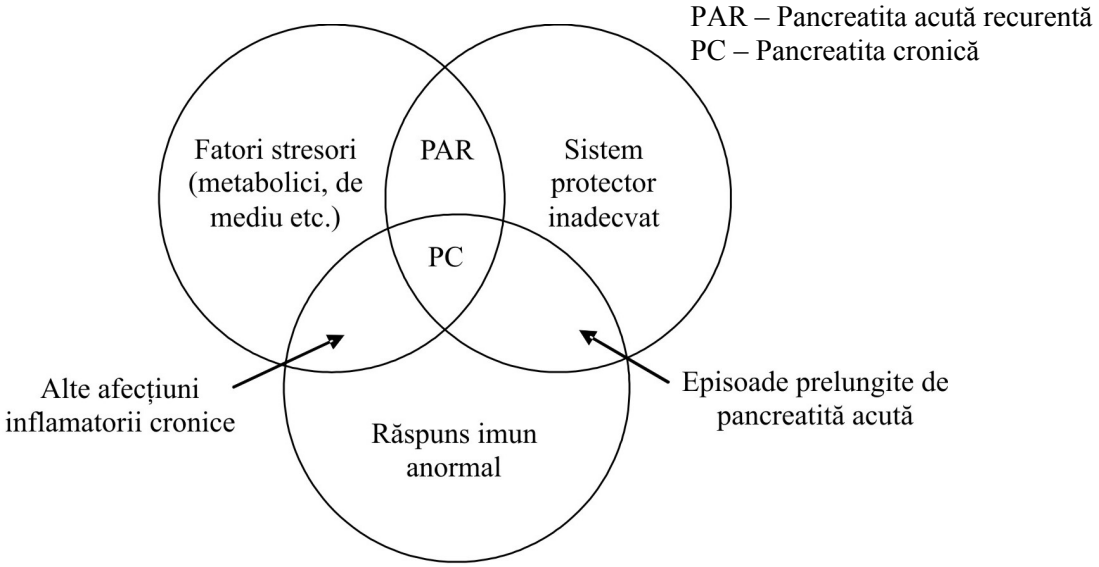
Schema 50.1. Mecanismul unic, final de apariție a pancreatitei cronice pornind de la diverse teorii patogenice.

Mecanismele patogenice ale pancreatitei cronice conform clasificării TIGAR – O

Trebuie menționat faptul că aceşti factori de risc, adesea se asociază sau se potențează reciproc. De exemplu, la un bolnav cu risc genetic de pancreatită cronică se poate adăuga consumul de alcool, sau la un alcoolic se poate adăuga fumatul. Se pot adăuga şi factori de risc mai puțin cunoscuți, cum ar fi unele medicamente (fenacetina) sau hiperparatiroidia, care duce la hipercalcemie.

Insuficiența renală cronică se presupune că realizează pancreatită cronică prin efectul toxic al produşilor uremici asupra pancreasului, prin modificările volemice din timpul dializei, cu efect ischemic pe pancreas, alterarea secreţiilor hormonale gastro-intestinale cu efect asupra pancreasului exocrin.

Dintre numeroasele explicaţii ale patogeniei pancreatitei cronice, se prefigurează accepţiunea că această afecţiune presupune nu numai un factor etiopatogenic, ci şi interacţiunea celor mai importanţi factori, aşa cum se observă în schema de mai jos.



Schema 50.2. Asocierea şi potenţarea reciprocă a diferiţilor factori de risc în pancreatita cronică.

Se observă importanţa celor trei cercuri mari, ceea ce conduce la ideea că un bolnav cu sistem protector inadecvat supus acţiunii unor factori agresivi metabolici, poate să dezvolte pancreatită cronică; la unii bolnavi poate fi prezent un răspuns imun inadecvat care generează episoade de pancreatită acută (*smoldering pancreatitis*) prelungite sau pancreatită cronică. Acelaşi mecanism se aplică altor afecţiuni inflamatorii cronice (fibroza pulmonară idiopatică, inflamaţii intestinale idiopatice, boli inflamatorii intestinale).

Cel mai important factor etiopatogenic al pancreatitei cronice rămâne alcoolul, chiar dacă în ultimul timp se fac studii genetice tot mai importante pentru a se demonstra o predispoziţie la aceasta boală. Predominenţa bolii la bărbaţi de 9/1 în comparaţie cu sexul feminin, modificată prin dezvoltarea alcoolismului feminin, certifică valoarea incontestabilă a acestui factor.

Se apreciază că un consum mediu de 150–175 grame alcool pe zi timp de 18 ani la bărbat şi 11 ani la femeie este suficient pentru a produce pancreatită cronică. Aşa se explică apariţia bolii cel mai frecvent în decadele 4–5 de viaţă. Un regim alimentar dezechilibrat în ceea ce priveşte raportul proteine/lipide favorizează apariţia bolii în mod similar cu situaţia cirozei hepatice. Hiperlipemiile tip I, III, V ar favoriza apariţia pancreatitei cronice. Carbonatul de calciu în sucul pancreatic este menţinut în suprasaturaţie graţie unei proteine stabilizatoare a acestuia. Coexistenţa deficienţei genetice în producerea proteinei stabilizatoare a sucului pancreatic, plus alcoolism sau inaniţie, ar fi un binom valabil în producerea pancreatitei cronice.

MORFOPATOLOGIA PANCREATITEI CRONICE

Într-o pancreatită cronică, glanda pancreatică este fie mărită de volum, fie atrofică. Consistenţa este dură, iar suprafaţa netedă. Pe secţiune (dificilă) pancreasul este albicios şi puţin sângerând. Canalul Wirsung este dilatat în amonte de calculi sau de stenoze, are aspect neregulat, ca un tirbuşon. La o treime din cazuri calea biliară principală este şi ea stenozată. În pancreas pot fi prezente chiste şi/sau pseudochiste apărute prin distensii canalare sau necroze. Canalul pancreatic are alternanţe de stenoze şi dilataţii. Microscopic apare atrofie şi degenerescenţă a celulelor acinoase, ţesutul conjunctiv este proliferat pericanalar.

Cremer a clasificat pancreatita cronică pe criterii de gravitate în 6 stadii [6]:

1. stadiul 1 – leziune minimă
2. stadiul 2 – pancreatită minoră
3. stadiul 3 – pancreatită focală (cefalică, corporeală sau caudală)
4. stadiul 4 – pancreatită difuză
5. stadiul 5 – pancreatită a segmentului cefalic cu o stenoză lungă a porțiunii cefalice a canalului Wirsung
6. stadiul 6 – pancreatită cu stenoza completă cefalică a canalului Wirsung.

Datorită faptului că lobulii pancreatici sunt înlocuiți de fibroză, insulele Langerhans vor sfârşi prin a se atrofia şi în final bolnavul va deveni într-o parte din cazuri diabetic.

EVOLUȚIA PANCREATITEI CRONICE

Pancreatita cronică calcificată, forma cea mai frecventă de pancreatită cronică, evoluează în trei etape:

a. *Perioada activă*

Cuprinde primii cinci ani de boala şi se caracterizează prin episoade dureroase intercalate cu perioade acute. După puseele acute apar pseudochisturi. După această perioadă 50% din bolnavi au insuficiență pancreatică exocrină, iar 50% au calcificări. De asemeni se consideră că după 5 ani, 50% din bolnavi au diabet zaharat, ceea ce pare exagerat. După 5 ani, la sfârşitul acestei perioade, supraviețuiesc 93% dintre bolnavi.

b. *Perioada intermediară*

Este cuprinsă între 5–10 ani de evoluție a bolii.

Episoadele dureroase scad ca frecvență, iar puseele acute se răresc. Creşte numărul de pseudochisturi. La finele acestor 10 ani de evoluție a pancreatitei cronice, 75% din bolnavi au insuficiență exocrină, 75% au diabet şi 75% calcificări şi sunt încă în viață 85% dintre bolnavi.

c. *Perioada de sechele*

Începe după 10 ani de evoluție a bolii. Complicațiile survin rar, cu excepția pseudochisturilor. Diabetul se regăseşte la 80% din cazuri, iar calcificările la 85% dintre bolnavi, dacă persistă alcoolismul.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE PANCREATITEI CRONICE

Pancreatita cronică are ca dominantă a tabloului clinic *durerea abdominală* însoțită de insuficiență a pancreasului exocrin.

Durerea abdominală din pancreatita cronică, prezentă la 90–95% din cazuri, în primele 30 de minute postprandial este localizată epigastric, iradiază posterior şi lateral, luând adesea aspect de durere în bară sau în centură, având intensitate mare. La început durerea apare sub formă de crize repetate, apoi devine o durere permanentă [7]. Există şi pancreatite cronice complet indolore, la vârstnici, nonalcoolici, unde se pare că este vorba de o pancreatită autoimună. Durerea din pancreatita cronică îmbracă două tipologii. Prima formă este aceea cu durată de circa zece zile, urmată de o perioadă nedureroasă de mai multe luni. Al doilea tip este cel cu durere continuă, zilnică, cu accentuări sau crize multiple. Circa 20% din cazurile de pancreatită cronică evoluează fără durere, diagnosticul fiind susținut de insuficiența secretorie pancreatică. Aşa se explică faptul că 45% dintre alcoolici au leziuni pancreatice la examenele necropsice.

Durerea pancreatică se reduce în fazele avansate ale insuficienței pancreatice, dar acest moment este tardiv sau nu se ajunge la el niciodată. Explicația durerilor din pancreatita cronică este neclară, dar se incriminează rolul inflamației, hiperpresiunii din canale şi parenchim, încapsulării fibroase a terminațiilor nervoase, inflamația tecilor nervoase cu expunerea terminațiilor nervoase la toxine.

Pierderea în greutate este de cel puțin 10 kg şi este cauzată mai mult de restricțiile alimentare autoimpuse de pacienți, de teama durerilor, decât de insuficiența pancreatică propriu-zisă.

Insuficiența pancreatică este prezentă o dată cu evoluția bolii şi se traduce prin maldigestie, urmată de malabsorția produşilor alimentari. Expresia clinică a malabsorbției, apare doar la pierderea a peste 90% din funcția glandei. Mai întâi apare *steatoreea*, în paralel cu scăderea activității lipolitice care precede pe cea proteolitică.

Bolnavii prezintă *diaree*, steatoree, malabsorția vitaminelor A, D, E, K, *creatoree* (scaune cu fibre musculare), *inapetență, flatulență*. În timp apare denutriția, intoleranța la glucoză. Diabetul zaharat apare tardiv în evoluția bolii, mai frecvent în formele de pancreatită cronică calcificantă şi la cei cu antecedente familiale de diabet. Pancreatectomia distală

creşte de două ori riscul de apariţie a diabetului zaharat, în timp ce duodenopancreatectomia nu creşte riscul de apariţie a diabetului zaharat.

În cazul diabetului la bolnavii cu pancreatită cronică sunt afectate şi celulele alfa producătoare de glucagon, bolnavii făcând şi hipoglicemii spontane sau postterapeutice. Bolnavii cu diabet zaharat apărut în urma unei pancreatite cronice fac retinopatii şi neuropatii, dar se complică mai rar cu boli renale şi cetoacidoză. Autorii americani consideră diabetul ca făcând parte din tabloul clinic al pancreatitei cronice care ar avea tetrada: *durere, slăbire, diaree cu steatoree şi diabet*. Autorii europeni consideră diabetul o complicaţie a pancreatitei cronice.

EXAMENELE PARACLINICE ÎN PANCREATITA CRONICĂ

EXAMENE DE LABORATOR

Diagnosticul de pancreatită cronică în formele incipiente este dificil a se stabili, fără a avea expresie imagistică (CT, CPER) şi de laborator, singurul semn care trădează boala fiind durerea abdominală. Când apar semnele majore ale bolii, calcificări, malabsorţii, diabet, diagnosticul este simplu, punând mai mult probleme de diagnostic diferenţial cu cancerul pancreatic [8].

Statoreea, confirmată prin examinarea materiilor fecale (coloraţia Sudan), este caracteristică pancreatitei cronice. Se pot determina nu numai calitativ, dar şi cantitativ grăsimile din fecale, pe 24 de ore, la un aport standard de 100 g de lipide pe zi. După repetarea timp de trei zile a acestui test, se consideră pozitiv dacă excreţia depăşeşte 7 g de grăsimi pe zi, în mod obişnuit în malabsorbţii lipidice depăşeşte, chiar 20 g pe zi.

Se consideră suficient pentru diagnosticul de pancreatită cronică dacă un bolnav are dureri abdominale şi excreţii crescute de lipide prin fecale.

Amilazele şi lipazele pancreatice uşor crescute nu au semnificaţie majoră nici pentru diagnostic, nici pentru prognostic în pancreatita cronică.

Ca probe conjunctural pozitive amintim bilirubinemia şi fosfataza alcalină crescute, care semnifică o compresiune coledociană.

EXAMENE IMAGISTICE

Radiografia abdominală simplă

Este pozitivă la circa 30% din cazurile de pancreatită cronică prin evidenţierea calcificărilor. Este de subliniat faptul că aceste calcificări sunt prezente în special la pancreatita cronică etanolică şi foarte rar la celelalte forme etiologice.

Ecografia abdominală

Este pozitivă pentru 60–70% din pancreatitele cronice şi specifică în 80–90% de cazuri şi depistează calcificări, mărimea pancreasului, pseudochisturi pancreatice.

a

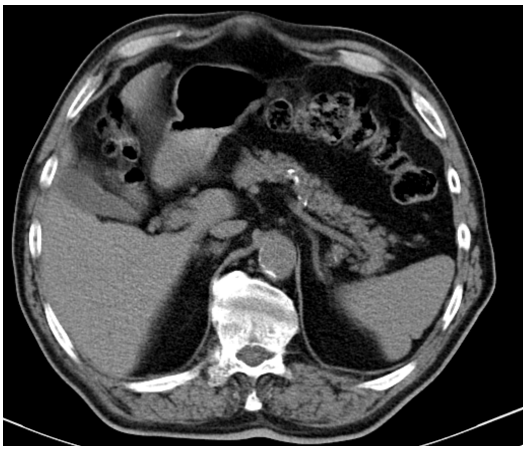
b

Figura 50.18. a, b. Aspecte ecografice tipice pancreatitei cronice – calcificări, pseudochisturi (din colecţia Clinicii Medicală I a Spitalului Clinic de Urgenţă Constanţa, prof. univ. dr. Voinea F., conf. univ. dr. Dumitru E.).

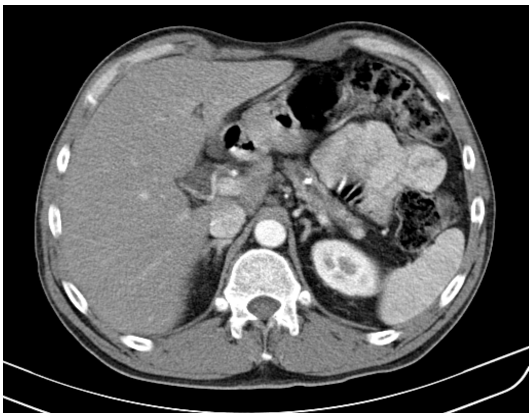
Tomografia computerizată

Este foarte valoroasă deoarece descrie pancreasul, complicaţiile pancreatice, tumorile neoplazice

mai mari de 1 cm. Semnele specifice ar fi calcificările de parenchim sau intraductale, atrofia pancreasului, modificările ductale. Cu ajutorul substanței de contrast se obțin date despre papilă, pereții duodenului, interfața duodeno-pancreatică. Scanarea cu substanță de contrast decelează şi tromboze venoase, invazii tumorale, arborele biliar, metastaze hepatice, adenopatii.



a



b

Figura 50.19 a, b. Aspecte computer tomografice de pancreatită cronică – calcificări intraductale şi de parenchim, atrofia pancreasului, modificări ductale (din colecția Clinicii de Radiologie a Spitalului Clinic de Urgență Constanța, prof. univ. dr. Voinea F., conf. univ. dr. Dumitru E.).

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă

Ductul pancreatic apare neregulat, moniliform, cu ramuri dilatate. După aspectul ductelor pancreatice şi colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER), clasificarea Cambridge împarte pacienții în trei categorii:

- tipul Cambridge I: modificări echivoce ale ductelor pancreatice
- tipul Cambridge II: modificări uşoare, moderate
- tipul Cambridge III: modificări semnificative.

În tipul Cambridge I nu există modificări funcționale pancreatice, iar în timpul II sunt în proporție de 50%.

CPER poate fi urmată de pancreatită cronică în 6,7% din cazuri.

Pancreatoscopia electronică perorală (PEPS – *peroral electronic pancreatoscopy*)

Se realizează cu pancreatoscopul ce are diametrul de 2,1 mm şi se introduce prin duodenoscop. Nu permite prelevarea de biopsii, dar furnizează date foarte fidele, prezintă mucoasa ductală. Este utilă în formele incipiente de pancreatită cronică, în tumorile mucinoase papilare.

Ecografia endoscopică

Furnizează date precise, de calitate bună (rezoluție mai mică de 1 mm). Se utilizează sonde cu frecvență înaltă (5–30 MHz). Poate preleva biopsii, evaluează nu numai ductele ci şi parenchimul pancreatic.

Colangiografia RM (colangio-RM, MRCP)

Dă imagini fidele, dar nu are valențe terapeutice. Nu are sensibilitatea CPER.

BIOPSIA PANCREATICĂ

Orice biopsie este în patologia umană un standard de aur. În pancreatita cronică se realizează dificil şi riscant. Uneori leziunile sunt focale şi neuniforme.

TESTELE FUNCȚIONALE PANCREATICE

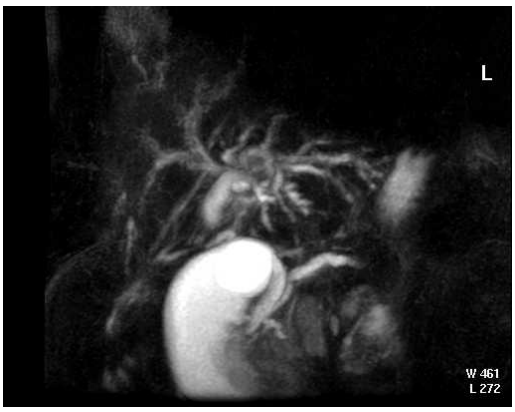
Acestea pot fi: directe şi indirecte.

Testele directe sunt invazive şi greu de efectuat, necesită intubația gastro-duodenală şi determinarea din sucul pancreatic a unor enzime sau/şi bicarbonatul.

Se pot face determinări directe sau după stimularea cu secretină sau cu secretină-ceruleină. Secretina se administrează intravenos 1 unitate /kgc. La omul sănătos va apare un suc pancreatic bogat în

bicarbonat. Dacă acesta este mai puțin concentrat de 80 mEq/l se consideră insuficiență pancreatică.

a



b

Figura 50.20 a, b. Aspecte colangioRM de pancreatită cronică – atrofia pancreasului, modificări ductale, calcificări intraductale (din colecția Clinicii de Radiologie a Spitalului Clinic de Urgență Constanța, prof. univ. dr. Voinea F., conf. univ. dr. Dumitru E.).

Cercetarea tripsinei, amilazei sau lipazei din sucul pancreatic este de asemenea posibilă. Se mai pot determina chemotripsina în materiile fecale (valorile specifice pancreatitei cronice sunt între 3–6 unități/g.), testul pancreolaury, testul Schilling, elastaza fecală (elastaza 1 fecală se dozează prin metoda ELISA; sensibilitatea metodei este 97%, iar valoarea limită este de 200 mg/g), RIA pentru tripsină. Sensibilitatea acestor teste este relativă.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PANCREATITEI CRONICE

Un bolnav cu pancreatită cronică are conform unui studiu internațional, un risc de a face cancer pancreatic de 26,3 ori mai mare decât populația generală.

Multe semne clinice ale celor două boli sunt comune şi anume: durerea epigastrică, scăderea ponderală şi icterul.

Vârsta înaintată, absența consumului de alcool în antecedente, agravarea simptomatologiei sunt sugestive pentru un cancer pancreatic.

O structură a canalului pancreatic mai mare de 10 mm evidențiată prin CPER este sugestivă pentru un cancer pancreatic. Markerii tumorali CA19.9, CEA pledează pentru cancer, dar valorile lor negative nu exclud cancerul.

Diagnosticul diferențial al pancreatitei cronice se mai face şi cu ulcerul gastro-duodenal, litiaza biliară, colonul iritabil, pancreatita acută [9].

COMPLICAȚIILE PANCREATITEI CRONICE

PSEUDOCHISTUL DE PANCREAS

Acesta apare cam la 10–25% cazuri. Majoritatea comunică cu ductele pancreatice. Nu au epiteliu parietal fiind mărginite de stomac, mezocolon, omentul gastric etc.

Se pot infecta sau rupe în abdomen, pot comprima formațiuni vecine pot genera fistule sau ascită.

La drenarea unei astfel de colecții se cercetează prezența amilazei pentru a fi siguri că aparține pancreasului. Dacă cresc rapid în dimensiuni, dacă realizează compresii sau sunt însoțite de dureri sau de suprainfecții se indică drenarea lor fie percutan fie intern.

Drenajul percutan presupune instalarea percutană a unui cateter pentru câteva săptămâni cu riscul de infectare a pseudochistului. Rata de succes este de 80%, recurența este de 20%, mortalitatea 3%, complicații 11%.

Drenajul chirurgical (în stomac, duoden sau jejun) sau pancreatectomia distală pot fi procedee de elecție.

OBSTRUCȚIA DUODENULUI SAU A CĂII BILIARE PRINCIPALE

Apar în 5–10% cazuri. Se manifestă prin durere, colestază, teste hepatice modificate (în obstrucția CBP).

Aceste complicații au expresie clinică şi imagistică.

Icterul obstructiv apare mai ales în puseele acute. La 3% din cazuri devine cronic. După o evoluție de 2 săptămâni semnele de regresiune a icterului scad considerabil. Colestaza anicterică are expresie biochimică evidențiindu-se prin creşterea fosfatazei alcaline. Este periculoasă pentru că nu se sesizează şi astfel, în timp, poate duce la ciroză biliară.

Fiecare caz în parte are soluția lui. În arsenalul terapeutic al acestor complicații, dispunem de stenturi ale CBP (în caz de stenoze), derivații gastro-jejunale (stenoză de duoden), coledoco-jejuno-anastomoză (stenoză CBP).

ASCITA PANCREATICĂ

Apare după o fisurare a ductului pancreatic sau după ruptura unui pseudochist. Lichidul se va scurge în cavitatea peritoneală sau spre cavitatea pleurală stângă (efuziuni).

O ruptură de duct pancreatic se poate soluționa printr-un stent care pe termen scurt dă rezultate bune. O parte din aceste stenturi nu au fost eficiente şi s-a impus intervenția chirurgicală. Drenarea se poate face în aceste situații sau *ab initio* pe o ansă de tip Roux în Y.

ALTE COMPLICAȚII ALE PANCREATITEI CRONICE

- Tromboza venei splenice
- Pseudoanevrismele arteriale
- Cancerul pancreatic

S-au făcut multiple corelații în apariția cancerului pancreatic cu fumatul şi consumul de alcool.

Tot printre complicațiile pancreatitei cronice se citează hipertensiunea portală sectorială ca o consecință a compresiunii sau trombozei venei splenice.

Poate fi urmată de splenomegalie şi hemoragii digestive.

Ruptura spontană de splină, pseudochistul hematic sau infarctul splenic se citează printre complicațiile pancreatitei cronice deşi sunt foarte rare.

Cancerul de pancreas apare de 26,3 ori mai frecvent la bolnavii cu pancreatită cronică.

Steatonecrozele metastatice pot apărea fie la nivelul pielii sau al ariilor osteoarticulare.

Pancreatita cronică se poate asocia (fără a constitui complicații ale sale), cu ciroza hepatică, ulcerul gastro-duodenal, litiaza biliară şi arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare.

TRATAMENTUL PANCREATITEI CRONICE

GENERALITĂȚI

Pancreatita cronică nu este o afecțiune vindecabilă, în sensul şanselor de a restabili funcția exocrină sau cea endocrină alterate în evoluția bolii. Experiența în restabilirea funcției endocrine prin *autotransplant de insule pancreatice* este încă redusă, ca şi terapiile celulare care pornesc de la diferențierea celulelor stem autologe.

Aşadar, terapiile în pancreatita cronică sunt paleative şi se realizează printr-o colaborare între medicul gastroenterolog, endoscopist, radiolog şi chirurg. Rezultatele acestor terapii depind în mare măsură şi de pacient, dacă luam în calcul procentul mare de intoxicații cronice cu alcool în evoluția acestei afecțiuni, de comportamentul bolnavului față de regulile igieno-dietetice necesare în ameliorarea stării sale de sănătate. Obiectivele tratamentului în pancreatita cronică sunt [5, 10]:

- Terapia durerii
- Tratamentul insuficienței exocrine şi endocrine pancreatice
- Tratamentul complicațiilor.

Tratamentul pancreatitei cronice vizează în primii zece ani de evoluție a bolii mai ales combaterea durerilor, iar după un deceniu vizează mai ales corectarea deficitelor funcționale şi a complicațiilor bolii. Este adevărat că, prin extinderea sclerozelor şi a inflamației pancreasului, pot dispărea aproape complet manifestările dureroase (*burning out*), dar acest fenomen este tardiv şi se întâlneşte doar la 50% dintre pacienți.

La fel de problematică şi ineficientă este şi terapia de punere în repaus a pancreasului exocrin, cu scopul reducerii secreției pancreatice [11, 12].

Prevenția pancreatitei cronice reprezintă o problema mai ales in țările dezvoltate. Obiceiurile alimentare, consumul mare de alcool, fumatul, sunt factori de mediu care se modifică destul de dificil şi după o educație sanitară anevoioasă.

Faptul că alcoolul dăunează sănătății este bine cunoscut şi propagat în toate țările, dar în ultimii ani în pofida educației sanitare, acest viciu s-a răspândit şi în rândul femeilor şi al tineretului.

Obezitatea şi hiperlipemiile au, în general, o viziune tot mai largă atât în statele europene, cât şi pe continentul nordamerican.

Tratamentul curativ al pancreatitei cronice este foarte dificil, deoarece leziunile fibroase, calcificate, ductale, cicatriceale nu sunt reversibile.

Refacerea funcției exocrine şi endocrine a pancreasului nu poate fi anvizajată, dar suplinirea sau ameliorarea acestor funcții sunt posibile. Terapiile medicale endoscopice sau chirurgicale ale pancreatitei cronice au un scop paleativ.

Combaterea durerii, a deficitului funcțional pancreatic, prevenirea complicațiilor constituie obiectivele esențiale terapeutice ale acestei boli. Apariția în ultima perioadă a terapiilor intervenționale şi a tehnicilor chirurgicale conservatoare, au modificat algoritmii terapeutici ai acestei boli.

Nu se mai poate atribui această terapie numai unei singure specialități, impunându-se sancțiuni multidisciplinare la care să participe medicul de familie (cunoscător al mediului socioprofesional al pacientului), medicul gastroenterolog, care poate cuantifica rezervele funcționale ale pancreasului, medicul radiolog şi medicul endoscopist.

Manifestările dureroase în pancreatita cronică se ameliorează sau chiar dispar după extinderea sclerozei pancreatice („*burning out*"). Optimismul legat de această evoluție spre forme indolore ale bolii, a fost stopat de Lankish, care a arătat că acest fenomen se referă doar la 50% din pacienți şi numai după o evoluție de cel puțin 10 ani [13].

Tratamentul medical include: regimul alimentar, administrarea de extracte pancreatice, combaterea durerii, punerea în repaus a pancreasului cu scopul de a-i diminua secreția.

Regimul alimentar presupune sevrajul de alcool care trebuie să fie total şi definitiv. Consumul alimentar zilnic presupune o rație de 2500–3000 de calorii dintre care 100–150 g să fie protide, 300–400 g hidrați de carbon şi 65–75 g lipide. Lipidele trebuie să fie reduse, iar mesele trebuie să fie mai frecvente şi în cantități mici [6].

Pragul de percepere a durerii şi reacția la acest fenomen este o caracteristică individuală. Bolnavii cu dureri cronice severe nu răspund la terapiile medicamentoase şi vor candida pentru tratamentul chirurgical. Dacă această durere este refractară la *analgezice* se poate efectua *blocajul ganglionar celiac* percutanat cu costicosteroizi, sau cu *alcool absolut* (aceasta dă regularitate în cancerul pancreatic, nu şi în pancreatita cronică), pe cale endoscopică digestivă realizându-se sfincterotomie, protejare de duct pancreatic şi extrageri de calculi. Din păcate durerea din pancreatita cronică este dată mai ales de hiperpresiunea din ductele pancreatice mici.

În plus, hiperpresiunea din glanda pancreatică este dată şi de fibroza care îmbracă întreaga glandă realizând un fel de „sindrom de compartiment". Aceste cazuri nu vor răspunde la terapiile endoscopice, ci vor candida pentru tratamentul chirurgical.

Se susține chiar că protezarea ductului pancreatic ar fi generatoare de pancreatita cronică şi de alte complicații (abcese, pancreatite acute).

Cum la intervenția chirurgicală ajung un număr foarte mare de pacienți selectați, bolnavii cu pancreatită cronică sunt dependenți de analgezice lungi perioade de timp.

Drogurile nonopioidice, aspirina, antiinflamatoriile uzuale din durerile osteomusculare, au efecte foarte modeste. Bolnavii ajung repede la opiacee: morfină, mialgin etc.

Rezultate mult mai bune se pot obține prin operații care să intercepteze durerea la nivelul căilor de transmitere a durerii (splahnicectomii).

În tratamentul durerii din pancreatita cronică trebuie ținut cont şi de cauze paralele generatoare de dureri: ulcer gastroduodenal, obstrucții biliare, abcese mezenterice, litiaza ductală etc.

Inhibiția secreției gastrice acide s-a dovedit că este folositoare în scăderea durerilor pancreatice, deoarece măresc pH-ul sucului duodenal şi reduc un stimul al secreției pancreatice.

Bolnavii cu dureri atroce pancreatice, rebele la tratamente, impun adesea şi medicații psihotrope, antidepresive, inhibitori ai receptorilor de serotonină (SRI – *serotonin reuptake inhibitors*). Se fac studii asupra efectului octreotidului mai ales la pacienți cu duct pancreatic dilatat.

Blocarea plexului celiac se poate realiza fie sub ghidaj CT, fie sub ghidaj fluoroscopic translombar. Injectarea de substanțe steroidice a fost eficientă la 50% din cazuri, mai ales după injectarea prin ghidare ecoendoscopică. Aceste blocări de plex celiac au fost astăzi, în foarte mare măsură, părăsite.

TRATAMENTUL MEDICAL AL PANCREATITEI CRONICE

Tratamentul medical al pancreatitei cronice constă în primul rând în terapia durerii. Aceasta este variabilă şi răspunde dificil la măsurile terapeutice comune, cum ar fi: abstinența la consumul de alcool, mesele mici şi sărace în grăsimi, suplimentarea cu enzime pancreatice. Aceste enzime, ajunse în duoden, suprimă *feed-back*-ul duodenal de eliberare a colecistochininei, hormon ce este responsabil de secreția exocrină pancreatică. Aşa se explică efectul tripsinei în reducerea durerilor în pancreatita cronică.

Un mijloc comun în combaterea durerii în pancreatita cronică este administrarea de analgezice. Dacă substituția enzimatică nu reduce durerile, trebuiesc administrate analgezicele începând cu aspirina şi continuând cu opioidele. Asocierea cu amitriptilina este recomandată în aceste cazuri ca şi diverse antidepresive pe linia inhibitorilor serotoninici (CSRS – *serotonin receptors inhibitors*). Dacă nici aceste analgezice nu au un efect semnificativ sau suficient de lung sau dacă există pericolul dependenței de aceste droguri se poate recurge la blocarea plexului celiac. Acest blocaj se poate realiza transcutan, sub ghidaj fluoroscopic sau CT. Se poate injecta alcool sau substanțe steroide. S-au descris complicații ale injectarii alcoolului prin reacții adverse, paraplegii. Dacă injectarea alcoolului se face pe cale endoscopică, aceste complicații sunt mult mai rare. Injectarea de steroizi este mai eficientă decât injectarea de alcool.

TRATAMENTUL DE AMELIORARE A INSUFICIENȚEI PANCREATICE EXOCRINE

Administrarea perorală de lipază nu a avut efectul scontat în totalitate. Malabsorția lipidelor a fost doar ameliorată, daca s-au dat 5–10% din cantitățile de lipază produsă de pancreas. Se recomandă 30 000 U lipază zilnic si 10 000 U de tripsină pe zi. Aceste doze combat malabsorția şi steatoreea sau le ameliorează. Dacă pacienții nu răspund la aceste terapii de substituții enzimatice trebuie asociat un antisecretiv gastric (antagonişti H_2).

Enzimele microcapsulate se eliberează lent şi au efecte superioare (Kreon).

Rezultate şi mai bune se obțin dacă se adaugă trigliceride cu lanț mediu (Peptamen) care se absoarbe uşor, fără necesar de săruri biliare şi lipază pancreatică.

TERAPIA INTERVENȚIONALĂ ENDOSCOPICĂ

Terapia endoscopică are un efect limitat, deoarece înlăturarea obstacolelor canalare prin sfincterotomie, litotriție sau extragere directă de calculi, precum şi stentarea sau drenajul de chiste, nu reuşeşte să rezolve problemele de la nivelul ductelor mici afectate de scleroză şi micro-obstacole şi de asemeni nu reuşeşte să înlăture carapacea fibroasă care înglobează tot pancreasul, realizând un veritabil sindrom de compartiment. Se va lua în calcul şi morbiditatea acestor procedee enoscopice: abcese, pancreatita acută.

Studiile pe un număr mare de pacienți la care durerea era data de presiunea crescută în ductul principal pancreatic (stricturi, calculi), au arătat ameliorarea a 65% din cazurile tratate endoscopic. Sunt în curs de studiu şi alte metode nechirurgicale de tratament al pancreatitei cronice, cum ar fi administrarea de octreotid sau de produse antioxidante.

De asemenea, se pot realiza drenaje ale ductelor pancreatic prin pancreatogastrostomie ghidată prin ecografie endoscopică [14].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN PANCREATITA CRONICĂ

În mod obişnuit se consideră că eşecul terapiilor medicamentoase şi endoscopice în pancreatita cronică trebuie să-şi găsească rezolvarea pe cale chirurgicală. În realitate aplicarea metodelor chirurgicale nu au doar scopul de a combate durerea, ci şi de încetinire a deteriorării funcțiilor glandei pancreatice. În acelaşi timp, gestul chirurgical este uneori justificat de complicațiile pancreatitei cronice

(obstrucţii, chiste, pseudochiste, hemoragii intrachistice, ascită, blocaj duodenal). Nu în ultimul rând chirurgia vine să completeze sau să clarifice existenţa unui cancer pancreatic greu de precizat prin alte metode. Tot chirurgia are ca scop pe cazuri selecţionate transplantul autolog de insule pancreatice. În ultima perioadă a luat o mare amploare combaterea durerilor pancreatice prin splanhnicectomie toracoscopică. În mod clasic se ştie că la bolnavii cu ducte pancreatice largi este de luat în calcul operaţia de drenaj pancreatic, iar la cei cu ducte pancreatice nedilatate operaţia de rezecţie pancreatică [15,16].

A. Intervenţiile de derivaţie

Sunt operaţii de drenaj, care urmăresc reducerea durerii în amonte de un obstacol ductal urmat de distensie. Logica acestor intervenţii nu este numai acest proces de decomprimare şi analgezie chirurgicală, ci şi oprirea atrofiei de parenchim pancreatic realizată de imposibilitatea funcţionării pancreasului exocrin, deversarea conţinutului acinar neputându-se realiza. Drenajul ideal ideal al canalului wirsung este realizat prin derivaţia pancreatico-jejunală pe ansă în Y.

Tehnica iniţială a fost propusă de Partington şi Rochelle şi constă în incizia largă longitudinală a feţei anterioare a pancreasului corporeocaudal, urmată de anastomoza pe o ansă în Y preparată *à la Roux*.

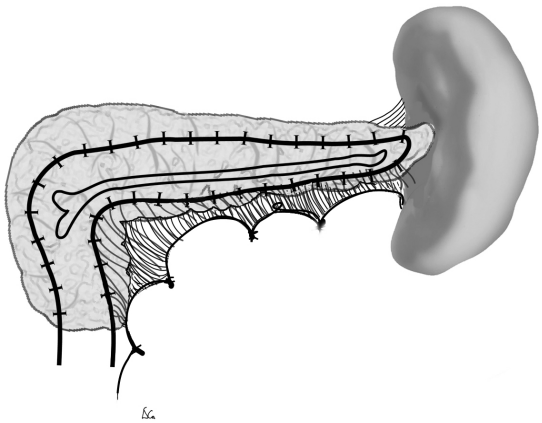


Figura 50.21. Reprezentarea schematică a anastomozei pancreatico-jejunală după Partington şi Rochelle.

La această tehnică s-au propus numeroase artificii suplimentare. Kestens a propus ca la această tehnică să se asocieze şi un drenaj Wirsungian transpapilar, obţinându-se un „dublu curent" de evaluare ductală.

Se consideră drept operaţie standard de derivaţie pancreatico-jejunală, operaţia Puestow-Mercadier. Aceasta presupune un duct pancreatic dilatat. Operaţia impune şi o pancreatografie completă sau realizarea Colangio-RM şi asigurarea unui canal pancreatic de 7–8 mm şi o anastomoză laterolaterală de peste 10 cm după rezecţia cozii pancreasului (splenopancreatectomie caudală).

Cu prilejul acestei deschideri largi a canalului pancreatic se pot evacua calculi sau efectua dezobstrucţii stenotice, astfel încât să nu rămână nedrenate zone pancreatice. Ansa în Y este dusă la pancreas transmezocolic. Alte metode de drenaj se pot realiza prin rezecţii mici caudale de pancreas urmate de anastomoze pancreatico-jejunale sau pancreatico-gastrice [17].

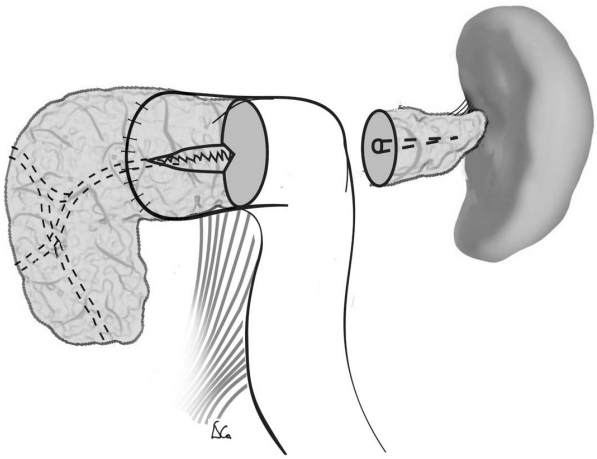


Figura 50.22. Reprezentarea schematică a anastomozei pancreatico-jejunală după Puestow.

Tot între operaţiile derivative se consideră şi sfincterotomiile urmate de sfincteroplastii realizate istoric prin abord transduodenal, iar la ora actuală pe cale endoscopică. În cazul în care există un pancreas divisum se poate efectua o sfincterotomie accesorie realizată chirurgical sau endoscopic, metodă în general părăsită din cauza rezultatelor nesatisfăcătoare.

Este de reţinut părerea unor autori pornind de la faptul că pancreatita cronică porneşte din regiunea cefalopancreatică şi se extinde treptat, ar fi logic să se înceapă nu cu operaţii derivative, ci cu operaţii de exereză care ar salva pancreasul indemn.

B. Intervenţii de exereză

Exerezele pancreatice realizează implicit şi un drenaj al canalului pancreatic, fiind mai complete şi mai valoroase într-o pancreatită cronică. Obiectivul esenţial al exerezelor pancreatice în pancreatita cronică îl reprezintă depărtarea ţesutului pancreatic inflamat, sclerozat şi/sau calcificat.

Ablaţia pancreasului poate fi parţială, subtotală sau totală cu amendamentul că ablaţia completă sau aproape completă a pancreasului creează insuficienţă glandulară şi tulburări în metabolismul glucidic.

La această ultimă categorie de bolnavi se aplică pe cazuri selectate autotransplantul de insule pancreatice pentru prevenţia diabetului zaharat secundar rezecţiilor subtotale sau totale de pancreas.

Aceste ablaţii largi de pancreas, într-o pancreatită cronică par ilogice, deoarece îndepărtează o parte dintr-un organ care si aşa este redus ca funcţie exocrină şi endocrină. În mod logic exerezele pancreatice sunt valabile doar dacă se îndepărtează o zona afectată patologic (cefalică sau corporeocaudală) şi prin aceasta se întârzie extinderea focarului inflamator la ţesutul restant. Mai sigură ca efect este îndepărtarea terminaţiilor nervoase din zonele nociceptive şi implicit a durerilor atroce şi refractare la terapii convenţionale. La aceste efecte contribuie şi drenajul sucului pancreatic care se realizează cu prilejul exerezei. Din considerentele sus menţionate exerezele pancreatice sunt indicate doar după terapiile endoscopice medicamentoase şi cele igienodietetice (renunţarea la alcool).

Dacă o metoda endoscopică este urmată de o complicaţie, se va recurge la tratamentul chirurgical. Cele mai uzitate intervenţii de rezecţie pancreatică sunt prezentate mai jos.

1. Duodenopancreatectomia cefalică (Whipple)

Se aplică dacă *wirsung*-ul nu este dilatat pentru a face o derivaţie. Corpul şi coada pancreasului păstrate prin această tehnică nu au ca efect afectarea funcţiei exocrină şi endocrină a organului. Prin această operaţie nodulii cefalopancreatici rezecaţi rezolvă şi problema unui posibil cancer ocult. La această operaţie se efectuează asociat şi colecistectomia. Stomacul, tranşa pancreatică şi hepatocoledocul se anastomozează pe o ansă jejunală în Y.

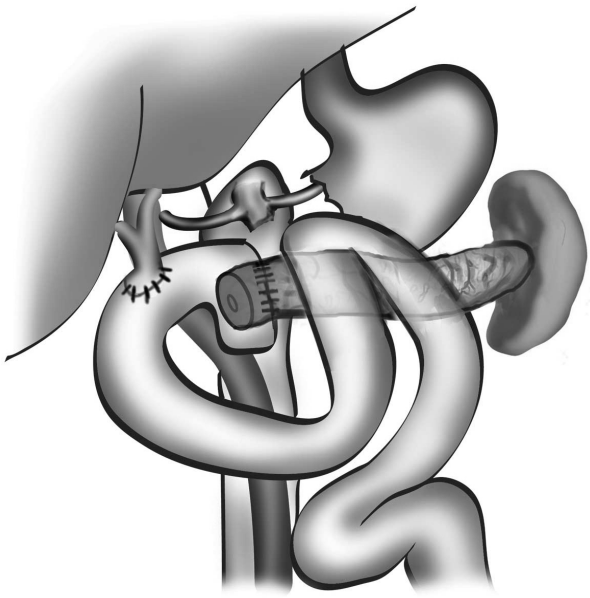


Figura 50.23. Reprezentarea schematică a montajului Whipple.

2. Duodenopancreatectomia cefalică, cu conservarea pilorului (Traverso şi Longmire)

Păstrarea pilorului are ca efect conservarea funcţiei gastrice şi a reflexelor duodeno-gastrice.

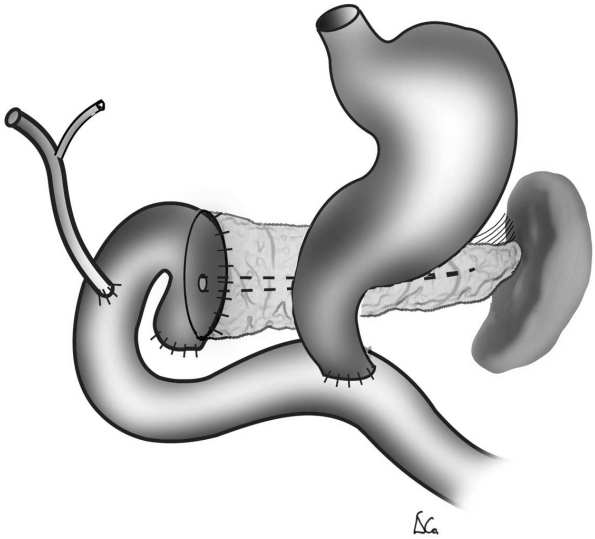


Figura 50.24. Reprezentarea schematică a montajului Traverso-Longmire.

3. Operațiunea Warren

Presupune secționarea pancreasului la nivelul colului. Se prezervă un rest de pancreas pe duoden operația Warren (*shunt*-ul spenorenal distal selectiv), utilizată în scopul menținerii unei presiuni înalte în sistemul venos mezenteric superior, este echivalentul unui *shunt* porto-cavo latero-lateral. Coada şi corpul pancreasului nu se drenează, ci doar, ligatura arterei şi venei splenice prin realizarea acestei intervenții va duce la o denervare a glandei restante.

4. Pancreatectomia cefalică cu conservarea duodenului şi pancreatico-jeunostomie (Beger)

Capul pancreasului este rezecat conservând duodenul. Operația conservă sursele de irigație duodenală. În spațiul apărut prin rezecția parțială a capului pancreatic se introduce ansa jejunală în Y pentru anastomoză cu pancreasul corporeocaudal. Operația lui Beger nu este oncologică în cazul unui cancer de cap de pancreas. Este o operație destul de mult practicată în Europa, fiind eficientă pentru pancreatita cronică cefalică [7, 18, 19].

5. Pancreatectomia cefalică cu conservarea duodenului şi pancreatico-jejunostomia longitudinală (Frey)

Ductul pancreatic trebuie să aibă cel puțin 4–5 mm în diametru. Este o operație agreată în America şi combină o rezecție cefalică pancreatică cu un drenaj Partington-Rochelle [18].

6. Rezecția capului pancreasului cu conservarea duodenului şi denervarea corpului şi cozii pancreasului (Haruchita–Ykenaga)

Are avantajul rezecării unei porțiuni mai mici din regiunea cefalo-pancreatică conservând sistemele endocrin şi exocrin.

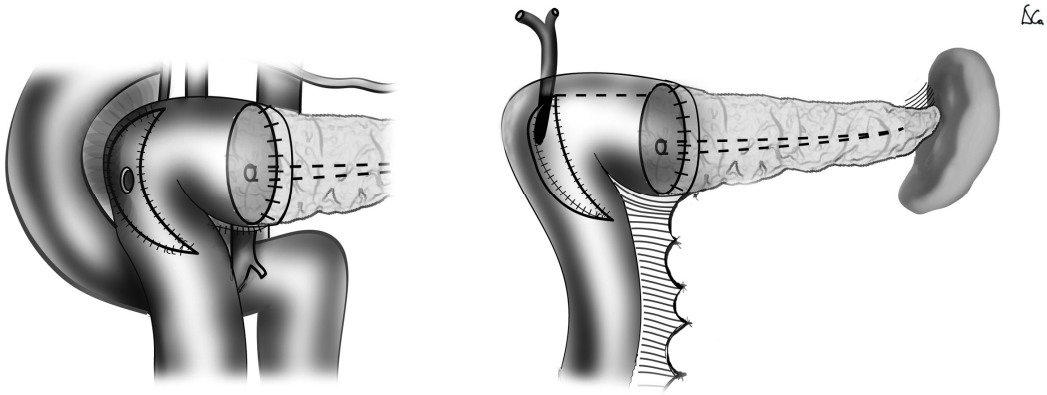


Figura 50.25. Reprezentarea schematică a montajului Beger.

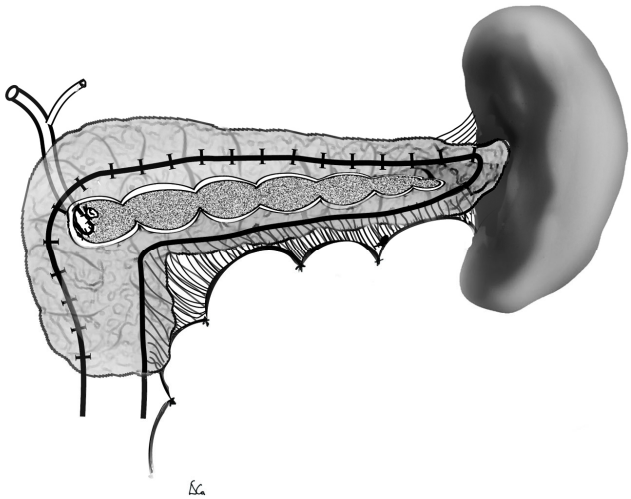


Figura 50.26. Reprezentarea schematică a montajului Frey.

7. Pancreatectomia cefalică totală cu conservarea duodenului şi a tractului biliar şi pancreaticoduodenostomia (RYO)

8. Pancreatectomia distală

Presupune rezecţia cozii pancreasului şi a unei părţi din corpul acestuia. Tranşa pancreatică fie se suturează, fie se drenează în jejun. Este de dorit conservarea splinei.

9. Pancreatectomia totală cu conservarea duodenului (Lambert)

Această operaţie are ca efecte secundare malabsorţiei (insuficienţa pancreatică) şi a diabetului zaharat.

C. Alte tipuri de intervenţii

Splahnicectomia

Este o intervenţie menită să combată durerea. Se aplică în cancerele pancreatice şi în pancreatita cronică atunci când celelalte metode au eşuat. Splahnicectomia se realizează în epoca actuală prin toracoscopie. Mallet Guy a asociat splahnicectomiei (efectuată clasic) cu excizia ganglionului stelat.

D. Tratamentul complicaţiilor pancreatitei cronice

Tratamentul complicaţiilor pancreatitei cronice se aplică pseudochisturilor de pancreas care se rezolvă prin puncţii ecoghidate sau subghidate CT, cu recidive de 50–80%, cu recidive şi eşecuri când pseudochisturile comunică cu canalele pancreatice majore. De asemenea, se poate recurge la derivaţii endoscopice chistodigestive sau la drenaje transpapilare, pentru pseudochiste cefalice comunicante. Tratamentul chirurgical al pseudochisturilor constă în: drenajul extern, derivaţiile chistodigestive, exerezele splenopancreatice cu ablaţia chistului.

Este obligatoriu să se efectueze puncţia chistului, care poate conţine lichid pancreatic sau poate fi purulent, hemoragic. La cele hemoragice, cu eroziuni vasculare se poate recurge la embolizări arteriale.

Obstrucţiile biliare, gastrointestinale, colonice ca şi revărsatele pleurale, ascita pancreatică, trombozele venei splenice şi cancerul pancreatic au fiecare soluţii terapeutice proprii, adesea individualizate pe fiecare caz în parte.

TRANSPLANTUL AUTOLOG DE CELULE INSULARE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP I PANCREATOPRIV

Transplantul autolog de celule insulare în diabetul zaharat tip I pancreatopriv se aplică deocamdată pe plan foarte restrâns, pe plan mondial [21, 22]. Tehnica de obţinere a insulelor Langerhans este identică celei folosite în transplantele heterologe la care se utilizează pancreas de la donatorul în moarte cerebrală sau o porţiune corporeocaudală de pancreas de la donatorul viu înrudit. Celulele beta din insulele transplantate ajung prin cateter direct sau transparietal radioghidat, în vena portă a receptorului. Există pacienţi care au circa 7 ani de la transplantul celular, la care se menţine independenţa de insulină. Numărul minim de insule transplantate la om trebuie se fie de trei sute de mii pentru a se obţine independenţa totală de insulină. Acest lucru este destul de dificil în cazul unui pancreas afectat (pancreatită cronică), deoarece liberaza folosită în digestia pancreasului are un efect limitat pe o glandă calcificată şi remaniată fibros. Acest transplant este indicat foarte selectiv atunci când toate celelalte metode au fost ineficiente şi persistă durerile, tulburările digestive, malabsorţia, scăderea ponderală. La aceste cazuri, un ultim test ar fi montarea unui cateter epidural pentru obţinerea analgeziei (Conwell, 2001). Blocarea prin analgezie toracică epidurală semnifică un prognostic bun şi pentru terapia medicamentoasă sau chirurgicală ulterioară (Fl. Voinea, E. Dumitru, Clinica de Gastroenterologie Constanţa).

La noi în ţară sunt raportate patru cazuri de transplant de insule pancreatice de către Colectivul de transplantologie din Constanţa (condus de prof. univ. dr. V. Sârbu) şi finalizate cu o teză de doctorat (S. Dima). Primul transplant de insule pancreatice heterologe realizat printr-o colaborare şi cu centrul din Constanţa, a fost efectuat la Spitalul Fundeni (prof. univ. dr. Irinel Popescu) la un pacient căruia acelaşi colectiv i-a efectuat şi un transplant hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1. Dumitru E, Voinea F. Pancreatita cronică în Pancreasul de F. Voinea, Ed Ex Ponto, pag 118-185, 2006.
2. Banks PA. Acute and chronic pancreatitis, in: Gastrointestinal and Liver Disease, 1998.

3. Voinea F. Pancreasul. Ed. Ex Ponto, 2006.
4. Abu-Hilal M., Salvia R., Casaril A., Pearce N. V., Bassi C., Capelli P., Nicoli N. Obstructive Chronic Pancreatitis and/or Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs): A 21 – Year Long Case Report. JOP. Jurnal of the Pancreas, March 2006.
5. Yoon DY, Reber HA. Pancreatic surgery. Current Opinion in Gastroenterology 2001, 17:441-445.
6. Pop C. Pancreatita cronică în Funar Gh, Chirurgia abdominală.
7. Beger HG, Buchler M, Difschunfit H, Malfertheiner P. Chronic pancreatitis – Research and clinical management. Springer-Verlag, 1990.
8. Talamini G, Bassi C, Falconi M *et al.* Early Detection of Pancreatic Cancer Follwing the Diagnosis of Chronic Pancreatitis. Digestion 1999; 60:554-561.
9. Andronescu PD. Pancreatita acută. În Tratat de Patologie chirurgicală, sub redacția N. Angelescu, 2001.
10. Ryder NM, Reber HA. Pancreatic surgery. Current Opinion in Gastroenterology 2000, 16:426-430.
11. Chari ST, Di Magno EP. Chronic pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 2002, 17:430-433.
12. Chari ST, Di Magno EPC. Chronic pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 2000, 16:414-418.
13. Shrikhande S. V., Kleeff J., Friess H., Buchler M. W. Management of Pain in Small Duct Chronic Pancreatitis J Gasrointest Susg 2006; 10:227-233.
14. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, Adams RB, Shami VM, Yeaton P. EUS – guided pancreaticogastrostomy: analysis of its efficacy to drain inaccessilble pancreatic ducts. doi: 10.1016/j.gie. 2006.05.008.
15. Belina F, Fronek J, Ryska M. Duodenopancreatectomy versus Duodenum – Preserving Pancreatic Head Excision for Chronic Pancreatitis. Pancreatology 2005;5:547-552.
16. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended Drainage Versus Resection in Surgery for Chronic Pancreatitis. Annals of Surgery. Vol 228, No. 6, 771-779.
17. Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Farnel MB. Postobstructive Chronic Pancreatitis. Results With Distal Resection. Arch Surg. 2001; 136:643-648.
18. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving Resection of the Head of the Pancreas in Chronic Pancreatitis. A Prospective, Randomized Trial. Annals of Surgery. Vol 221, No. 4, 350-358.
19. Strate T, Taherpour Z, Bloechle C *et al*. Long-term Folow-up of a Randomized Trial Comparing the Beger and Frey Procedures for Patients Suffering From Chronic Pancreatitis. Annals of Surgery. Volu.
20. Prall RT, La Russo NF. Biliary tract physiology. Current Opinion in Gastroenterology 2000, 16:432-436.
21. Sârbu V., Dima Simona, Aşchie Mariana, Balaban D., Ghelberg M., Grasa C., Botea F., Pasăre Raluca, Nicolae Gh., Date preliminare despre tratamentul diabetului postpancreatectomie prin autotransplant de insule pancreatice, Revista Chirurgia, Nr. 6/2005, 100:587-593.
22. Sârbu V., Dima Simona., Aşchie I., Aşchie Mariana, Botea F., Pasăre Raluca, Primele transplante de insule pancreatice, în prevenirea diabetului pancreatogenic, Conferința Națională de Chirurgie – Chirurgia pancreasului, Iaşi, 25 – 29 mai 2005.

D. CHISTELE PANCREATICE

SILVIU CIUREA

DEFINIȚIE. CLASIFICARE

Chistele pancreatice reprezintă aproximativ 1% din tumorile pancreatice şi doar 10% dintre colecțiile fluide pancreatice, majoritatea acestora din urmă fiind reprezentată de pseudochistele pancreatice. Spre deosebire de pseudochist (formațiune ce apare de obicei în evoluția unei pancreatite acute sau cronice), al cărui perete este constituit prin reacția fibroasă a parenchimului pancreatic şi a structurilor vecine, cu încapsulare de material necrotic şi suc pancreatic, chistul pancreatic este definit prin existența unui epiteliu care îl căptuşeşte în interior.

Prima diferențiere între cele două tipuri de colecții fluide pancreatice este atribuită lui L. Jordan şi lui M.S. Durh, în 1892. Un argument pentru raritatea acestor leziuni este articolul din 1991 al lui Hoover, care găseşte doar 400 de cazuri cu chiste pancreatice publicate în literatură [1].

Şi în literatura română de specialitate au existat preocupări pentru analizarea acestui tip de patologie a pancreasului [2–6].

Clasificarea chistelor pancreatice este într-o continuă evoluție. Noi subclasificări şi varietăți apar pe măsura perfecționării metodelor imagistice şi histochimice (tabelul 50.2). Spectrul morfologic al chistelor pancreatice a fost lărgit în ultimele decenii, odată cu creşterea numărului de cazuri datorită optimizării diagnosticului şi datorită adoptării unei atitudini rezecționale. Pe lângă chistele de proliferative (de neoformație) şi chistele congenitale sau limfoepiteliale au fost descrise alte subtipuri sau entități rare: adenomul seros oligochistic, chistul mucinos nonneoplastic, hamartomul chistic.

Tabelul 50.2

Clasificarea chistelor pancreatice

1. **Chistele proliferative (de neoformație)**
   - Chistadenomul seros (microchistic)
   - Chistele mucinoase (chistadenomul mucinos benign şi chistadenocarcinomul papilifer)
   - Tumora intraductală papilară mucinoasă („*intraductal papillary mucinous tumor*”, varietatea „duct-ectazică” a chistului mucinos)
   - Tumora chistic-papilară epitelială (tumora solidă şi chistică pancreatică) cu varietatea sa solid-infiltrativă
2. **Chistele congenitale**
   - Chistul solitar
   - Boala polichistică
     - Boala polichistică pancreatică fără anomalii asociate
     - Macrochistele pancreatice asociate fibrozei chistice
     - Boala polichistică pancreatică asociată bolii Von Hippel-Lindau (hemangioblastoame ale SNC, carcinom renal, feocromocitom; boală cu transmitere autosomal dominantă, prin linkage al locusului VHL la oncogena RAF-1 pe brațul scurt al cromozomului 3-3p25-26)
     - Chistele pancreatice asociate bolii polichistice renale (Osathanodh-Potter)
     - Displazia polichistică reno-pancreatico-hepatică (sindromul Ivemark)
   - Chistul enterogen
   - Chistul bronhogen
   - Chistul dermoid
3. **Chistul limfoepitelial**
4. **Chistele angiomatoase (limfangiomul chistic)**
5. **Chistul teratomatos**
6. **Tumorile endocrine pancreatice chistice**
7. **Chistele dobândite**
   - Chistele de retenție (în cadrul pancreatitei cronice, a tumorilor pancreatice)
   - Chistele parazitare (hidatice sau prin *Taenia solium*)

Datorită frecvenței şi implicațiilor patologice şi evolutive, o importanță deosebită o prezintă **chistele proliferative pancreatice** (celelalte tipuri de chiste, mult mai rare, sunt simple curiozități şi pun probleme doar atunci când diagnosticul diferențial cu chistele proliferative este greu de efectuat).

DIAGNOSTIC

O colecție fluidă pancreatică nu este obligator un pseudochist, mai ales în cazul pacienților fără antecedente sau factori de risc pancreatitici.

Sexul (chistele proliferative pancreatice sunt de trei ori mai frecvente la femei) şi absența antecedentelor de pancreatită acută sau cronică ar trebui să orienteze spre diagnosticul de chist pancreatic.

Aceste leziuni rare, cu creştere lentă, rămân asimptomatice timp îndelungat (37–39% dintre pacienți sunt asimptomatici în momentul diagnosticului – „incidentaloame", mai mult de jumătate din aceştia având chiste maligne sau cu potențial malign [7, 8]). O bună parte ajung să fie remarcate mai întâi datorită dimensiunilor (40% din pacienți se prezintă cu tumoră abdominală ce evoluează fără durere). Durata medie a simptomatologiei până la diagnostic este de 10–18 luni. Clinica este necaracteristică: durere intermitentă abdominală sau dorsală, greață, vărsături, sațietate precoce. Chistele simptomatice sunt mai frecvent maligne sau cu potențial malign [8].

Radiografia abdominală simplă sau baritată nu permite diagnosticul diferențial cu pseudochistele sau tumorile solide pancreatice.

Ecografia şi tomografia computerizată stabilesc de cele mai multe ori, fără dificultate, diagnosticul.

ECOGRAFIA

Decelează prezența chistelor, a dilatației ductale sau a calcificărilor – aspecte care uneori apar şi la subiecți normali şi nu pot fi atribuite nici unei afecțiuni pancreatice cunoscute. Ecografia poate decela chiste pancreatice congenitale prenatal sau la nou-născut. Eco-endoscopia oferă informații mai detaliate decât ecografia convențională despre morfologia chistelor mucinoase cu potențial malign (grosimea peretelui chistic > 3 mm, compartimentări intrachistice > 10 mm – „macroseptări", mase intramurale, sau dilatații chistice ale ductului Wirsung) [9]. Totuşi, Societatea Americană de Endoscopie Gastrointestinală consideră că acestea nu sunt suficiente pentru luarea unei decizii terapeutice [10].

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Tomografia computerizată (TC) cu contrast şi rezoluție înaltă reprezintă principala investigație diagnostică. La o treime din cazuri este posibil şi un diagnostic diferențial între diversele chiste pancreatice, prin descrierea septărilor, calcificărilor, a proliferărilor papilare sau a nodulilor parietali. Ea trebuie efectuată de rutină şi pentru a demonstra raporturile leziunii cu structurile vecine.

Atât TC cât şi ecografia (preferabil ecoendoscopia) sunt utilizate în ghidajul puncției cu ac fin a chistului pentru analiza lichidului chistic.

IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IRM) ŞI PANCREATOGRAFIA PRIN IRM

Acestea sunt investigații la care se apelează din ce în ce mai des datorită calității imaginilor obținute despre configurația ductală pancreatică, datorită absenței riscului de iradiere şi faptului că accesibilitatea la această investigație este în creştere.

PANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ (PER)

Reprezintă o investigație valoroasă în anumite tipuri de chiste pancreatice. Cu ajutorul pancreatografiei endoscopice retrograde (PER) se demonstrează absența comunicării chistelor seroase sau mucinoase cu sistemul ductal, spre deosebire de pseudochiste (care comunică cu ductul in 70% din cazuri) şi neoplasmul mucinos papilar intraductal; în plus, în această ultimă leziune, endoscopia duodenală poate releva o papilă cu orificiu beant, prin care se evacuează mucus (aspect prezent la 20–55% din cazuri [10, 11]). Asocierea PER cu stimularea cu secretină este utilă pentru prelevarea sucului pancreatic pentru examen citologic [12].

Tipul de tumoră poate fi demonstrat de ecografie, TC şi PER dar aceste investigații nu pot diferența formele benigne de cele maligne. Aspectele clinice şi radiologice ale acestor leziuni nu pot stabili un diagnostic precis preoperator.

MARKERII TUMORALI SERICI

Au o semnificaţie redusă în diagnosticul pozitiv, valori crescute (de ordinul sutelor de UI) existând în patologii diverse pancreatice, atât benigne, cât mai ales maligne (de pildă, CA 19–9 este exprimat de 70% din neoplasmele ductale pancreatice) [13, 14]. Chistele mucinoase voluminoase se pot însoţi de valori crescute ale CA 19–9 (de ordinul miilor), probabil datorită presiunii crescute din chist [15]. Monitorizarea postoperatorie este însă utilă la cazurile cu nivele crescute preoperator pentru decelarea unei eventuale recidive.

ANALIZA LICHIDULUI ASPIRAT DIN CHIST

Analiza lichidului aspirat din chist prin puncţie percutanată cu ac fin (preferabil sub ghidaj eco-endoscopic) este utilă în diagnosticul diferenţial preoperator la pacienţii cu risc chirurgical mare, la care imagistica nu permite diferenţierea chistelor. În cazul unei leziuni cu potenţial malign scăzut este posibilă abstenţia chirurgicală şi monitorizarea chistului.

Analiza lichidului chistic extras percutanat sau endiscopic constă în examinarea vâscozităţii, citologiei, evidenţierea mucinei, studierea markerilor tumorali şi a enzimelor pancreatice [16, 17].

Citologia fluidului obţinut prin aspiraţie din chistele pancreatice este utilă în a diferenţia chistele mucinoase (celule rotunde cu vacuole citoplasmatice mari cu mucină sau celule columnare cu mucină în citoplasmă) de CAS (celule cuboidale mici, aglomerate, cu citoplasmă microveziculară ce conţine glicogen). Un frotiu de tip inflamator (elemente de imflamaţie acută, histiocite) şi absenţa epiteliului glandular sugerează un pseudochist, dar aceste aspecte sunt nespecifice (ele pot să apară şi în cazul unui chist, atunci când intervin modificări degenerative); din această cauză diagnosticul de pseudochist rămâne unul de excludere. Sensibilitatea, specificitatea, valorile predictive pozitive şi negative, precum şi eficienţa diagnostică a examenului citologic în detectarea malignităţii sunt de respectiv 62%, 100%, 100%, 73% şi 93%. Asocierea citologie – markeri tumorali creşte sensibilitatea detectării chistelor maligne la 92%.

Markerii tumorali (tabelul 50.3). Antigenul carcinoembrionar (CEA) reprezintă testul cel mai fidel în diagnosticul chistelor mucinoase. Nivelul normal al antigenului carcinoembrionar – sub 5 ng/mL, indică cu mare probabilitate un chistadenom seros (doar 7% dintre chistele mucinoase prezintă valori atât de scăzute ale CEA) [18]. La un nivel de 192 ng/mL, CEA are o sensibilitate de 75%, o specificitate de 84% şi o acurateţe de 79% în a diferenţia chistele ne-mucinoase de cele mucinoase [19].

Tabelul 50.3

Sensibilitatea şi specificitatea determinărilor biochimice şi ale markerilor tumorali în diagnosticul diferenţial al colecţiilor fluide pancreatice

	Biochimie/ marker tumoral	Valoare medie	Sensibilitate [%]	Specificitate [%]
Pseudochiste	Amilaza	>5000 U/mL	61–94	58–74
	Lipaza	>2000 U/mL	41–100	56–59
Chistadenoame seroase	Amilaza	<5000 U/mL	87–100	59–77
	Lipaza	<2000 U/mL	78–86	52–86
	CEA	<5 ng/mL	54–100	77–86
Neoplasme mucinoase	Amilaza	<5000 U/mL	42	26
	Lipaza	<2000 U/mL	50	16
	CEA	>192 ng/mL	75	84
	CA19-9	>50,000 U/mL	15–75	81–90
	CA125	>9 ng/mL	83	37
	CA72-4	>7 ng/mL	80	61
	CA15-3	>121 ng/mL	19	94

Antigenul carbohidrat 19-9 (CA 19-9) are o valoare redusă; nu poate fi folosit pentru diagnosticul diferențial decât în cazul unor valori peste 50000 U/ml, care orientează spre diagnosticul de chist mucinos. CA 19-9 are o sensibilitate de 75% şi o specificitate de 90% în a distinge tumorile mucinoase de alte leziuni chistice.

Creşterea nivelului antigenul CA 15-3 peste 178 U/mL coincide de obicei cu transformarea malignă a neoplaziilor chistice mucinoase [20].

Markerul tumoral TAG-72 (t*umor-associated glycoprotein* 72, CA 724) este crescut semnificativ în chistadenocarcinoamele mucinoase – medie de 10 027 U/mL, comparativ cu chistele mucinoase benigne şi mai ales față de pseudochiste sau CAS [21].

Antigenul polipeptidic proliferativ tisular (TPA), indicator al unei activități proliferative crescute şi al expresiei crescute a factorilor de creştere, poate fi utilizat de asemenea în diagnosticul chistadenocarcinomului pancreatic [22].

Enzimele pancreatice. Amilaze peste 5 000 U/ml în aspiratul cu ac fin din chistele pancreatice indică în mod cert natura pseudochistică a formațiunii. Determinarea acestei enzime are o sensibilitate de 94% şi o specificitate de 74% în diferențierea pseudochistelor de alte chiste.

Acuratețea analizei lichidului chistic în diferențierea colecțiilor fluide pancreatice creşte dacă se combină diversele determinări:

- Citologia, nivelele crescute ale markerului tumoral NB/70K, ale izoenzimelor amilazice şi ale esterazei leucocitare, diferențiază pseudochistele pancreatice de CAS [23].
- Combinația citologie – CEA – vâscozitate delimitează de obicei chistele mucinoase de cele nemucinoase.
- Citologia, nivelul CA 15-3 şi CA 72-4 sugerează malignitatea.

Bassi şi colab. consideră că determinarea amilaze – CEA – CA-125 – antigen polipeptidic tisular este cea mai indicată pentru diferențierea diverselor leziuni chistice pancreatice [24].

În absența unei evaluări minuțioase preoperatorii prin puncție percutanată se poate recurge la un **examen extemporaneu intraoperator**. Acesta este grevat de riscul unui rezultat fals negativ, deoarece peretele epitelial al neoplasmelor chistice e frecvent discontinuu. În plus, fiecare neoplasm chistic mucinos ar trebui examinat atent pe secțiuni fine la parafină pentru a identifica eventualele zone malignizate.

CHISTADENOMUL SEROS

Incidența chistadenomului seros (CAS) este mai mare la femei în vârstă (raport F/B de 1,2–1,3), fiind foarte rar descris la pacienți sub 60 de ani. Această distribuție pare să infirme originea lor congenitală.

Este adesea descoperit accidental dar unele CAS de mari dimensiuni pot să producă simptome şi să fie palpabile.

Este mai frecvent localizat cefalic (în timp ce leziunile mucinoase sunt situate corporeal sau caudal); sunt autori care au observat însă o distribuție topografică uniformă [25]. Macroscopic apar ca tumori solide lobulate cu dimensiuni mari, între 5–15 cm, clivabile, cu nenumărate chiste mici (cu diametre între 0,5 şi 2 cm, cu conținut apos), cu aspect de „sac cu bile" sau de „fagure de miere" (fig. 50.27). Din acest motiv mai este denumit chistadenom microchistic. La o treime din cazuri se descrie un subtip oligochistic sau macrochistic (cu diametre chistice ce pot ajunge la 8 cm), dificil de diferențiat de chistele mucinoase [25–27]. O treime din CAS au calcificări centrale stelate („cicatrici").

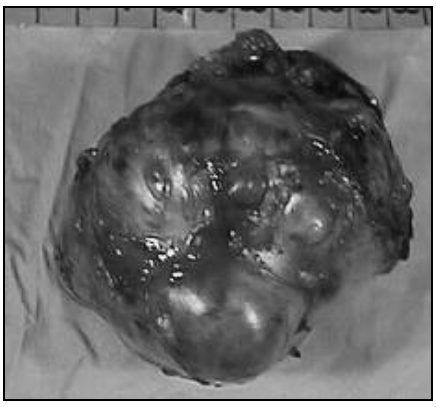


Figura 50.27. Chistadenom pancreatic (piesă de rezecție a chistului).

Microscopic, epiteliul chistelor este de tip unistratificat, cu celule cubice sau turtite, cu nuclei rotunzi centrali, cu citoplasmă clară şi glicogen abundent (PAS pozitive), fără atipii. Stroma este bine vascularizată, cu septuri fibroase, cu calcificări distrofice, hemosiderină şi depuneri de colesterol. Histogeneza acestor chiste este incertă

dar studiul imunohistochimic şi cel electronomicroscopic au sugerat originea celulară centroacinară.

În general, fiind tumori mari, bine delimitate, sunt uşor de evidenţiat ecografic sau la tomografia computerizată cu contrast. Diagnosticul imagistic este concludent în subtipul clasic (totuşi CAS cu chiste mici pot fi în mod greşit interpretate ca tumori insulare). Subtipul cu chiste mari şi cu o cantitate mică de ţesut conjunctiv poate fi confundat cu chistadenoamele mucinoase.

Aspectele ultrasonice sunt variate: mase ecogene cu sau fără mici porţiuni chistice; chiste multiloculare; formaţiuni mixte hiper- şi hipoecogene. Deşi aspectele microchistice sunt caracteristice, în 10–30% dintre CAS se evidenţiază chiste de dimensiuni mari, imposibil de diferenţiat de chistele mucinoase. Calcificări centrale sunt ades observate. La examinarea TC prezenţa chistelor mai mici de 2 cm şi a calcificărilor centrale stelate este specifică (fig. 50.28). Aspectul este de masă neregulată alveolară cu densitate lichidiană sub cea a pancreasului învecinat. TC cu contrast dinamic reflectă cantitatea de ţesut conjunctiv şi poate avea următoarele aspecte:

a. aspect clasic – mase spongioase dense;
b. mase chistice cu sau fără septuri;
c. masă densă difuză.

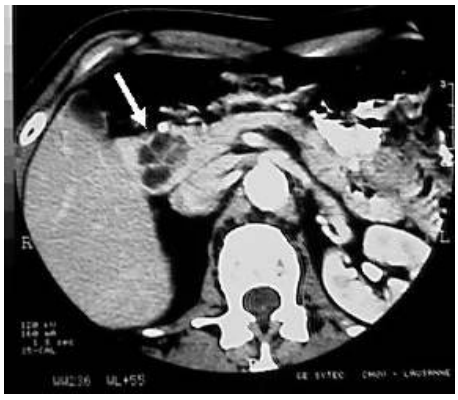


Figura 50.28. Aspectul TC al unui chistadenom seros pancreatic cefalic (colecţia Departamentului de Imagistică Medicală Fundeni – prof. dr. Şerban Georgescu).

Aspectul oferit de IRM în secvenţele T1 FSPGR este de hiposemnal, comparativ cu parenchimul pancreatic iar în T2 FSE – de uşor hipersemnal; uneori materialul din chiste (în special sângele) poate modifica acest model de semnal.

Colangio-pancreatografia IRM arată absenţa comunicării chistelor cu sistemul ductal, care poate suferi însă modificări de conformaţie prin compresia exercitată de către chist. În adenoamele seroase macrochistice s-a observat însă o frecvenţă ridicată a comunicării cu sistemul ductal – un alt element care face ca diferenţierea între chistele mucinoase şi acest subtip de CAS să fie dificilă [25].

Angiografic se constată hipervascularizaţia cu neovascularizaţie.

La puncţie se extrage un lichid citrin. La analiza acestuia se constată:

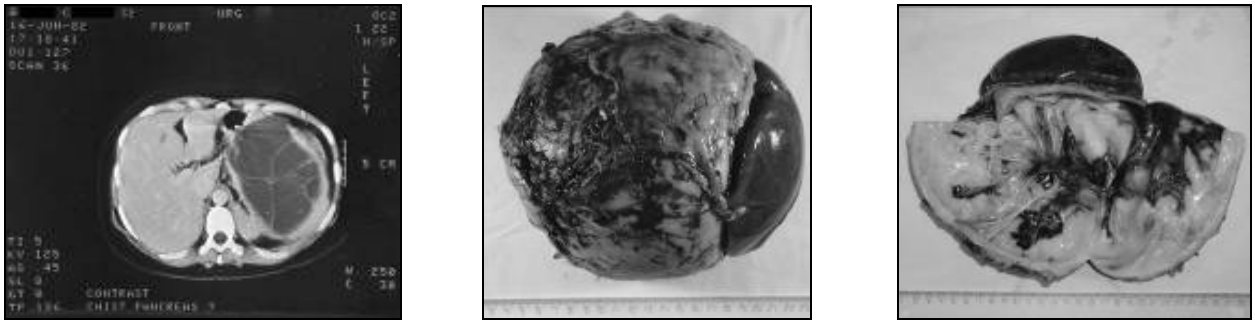
- vâscozitatea scăzută;
- prezenţa celulelor cuboidale mici, aglomerate, cu citoplasmă microveziculară ce conţine glicogen;
- nivelul scăzut al enzimelor pancreatice şi al markerilor tumorali.

Chistadenoamele seroase pancreatice sunt benigne în comportament biologic. Deşi etichetat iniţial ca lipsit de potenţial malign, în literatură au fost prezentate nouă cazuri de **chistadenocarcinom seros pancreatic** (cu invazie perineurală sau cu metastaze hepatice similare tumorii iniţial rezecate) [25]. Cu excepţia unuia dintre cele nouă cazuri, la care dimensiunea chistului era de 3 cm, celelalte chistadenocarcinoame seroase aveau între 4 şi 16 cm. Aceste cazuri fac necesară reconsiderarea conceptului de benignitate a CAS. Din acest motiv dilema supraveghere clinico-imagistică – tratament chirurgical (rezecţia pancreatică) este în continuă dezbatere.

CHISTADENOMUL MUCINOS

Cu incidenţă maximă la femei tinere (raport femei/bărbaţi de 8/1), chistadenomul mucinos (CAM) poate fi descoperit accidental sau poate să producă dureri, fenomene compresive.

Tumora este sferică, situată mai ales corporeocaudal, uni- sau pauciloculată, cu septe şi perete gros, bine vascularizat (fig. 50.29). Chistele sunt mai mari, frecvent peste 10 cm, mai puţin numeroase decât în cazul CAS şi conţin un lichid mucinos albicios-translucid. Epiteliul este de tip glandular mucoid: columnar înalt, cu prelungiri papilare, mucicarmin pozitiv la albastru alcian. Prezenţa receptorilor pentru estrogen şi progesteron reflectă predilecţia lor pentru sex şi vârstă [28].



a b c

Figura 50.29. Chistadenom mucinos pancreatic: a. aspect TC; b. piesa de splenopancreatectomie; c. aspectul chistului secționat.

Ecografia şi TC demonstrează caracterul predominant macrochistic al tumorii, uneori uniloculată, cu cloazonări şi vegetații, cu pereți groşi, cu eventuale excrescențe şi calcificări periferice. Arteriografia constată hipervascularizația formațiunii. La puncția percutanată cu ac fin se găsesc nivele ridicate de markeri tumorali (CEA, CA 19-9).

Potențialul malign al CAM este ridicat. Zonele benigne pot coexista cu focare cu displazie sau adenocarcinom franc, astfel încât, pentru diagnosticul histopatologic, sunt obligatorii secțiuni seriate. Zonele maligne pot fi descoperite pe piesa operatorie sau pot să marcheze o recidivă după o rezecție incompletă sau după o derivație. Din aceste considerente fiecare tumoră trebuie considerată malignă în momentul intervenției chirurgicale, indiferent de rezultatul examenului extemporaneu şi se impune în toate cazurile rezecția chistică sau pancreatică.

Cu ajutorul ecografiei, al TC, al examinării lichidului chistic şi al angiografiei se poate estima corect potențialul malign al chistelor mucinoase pancreatice. Pentru o leziune premalignă sau malignă pledează:

- diametrul chistelor peste 5 cm
- nodulii murali intrachistici
- componentele solide extrachistice
- neregularitățile interne severe (de mărime, formă, pereți)
- septurile interne
- aspectul avascular angiografic.

TUMORA MUCINOASĂ PAPILARĂ INTRADUCTALĂ

Tumora mucinoasă papilară intraductală (TMPI), această varietate de neoplazie chistică mucinoasă (denumită şi „*duct-ectazică*") este descrisă în special la vârstnici (60–70 ani), mai frecvent la bărbați şi se însoțeşte de episoade recurente de pancreatită acută, a căror incidență este de 22–45% [29]. Din acest motiv poate simula clinic şi radiologic pseudochistul pancreatic, fapt ce întârzie diagnosticul până la 40 de luni de la debut.

Endoscopia digestivă superioară evidențiază evacuarea de mucus prin papila duodenală în 20–55% din cazuri [10, 11]. Această varietate duct-ectazică de chist mucinos trebuie suspectată atunci când pe pancreatogramă se observă chiste cu configurație difuză şi care sunt în comunicare cu un duct principal pancreatic dilatat.

Tumora papilară, hipersecretantă de mucus, ia naştere din ductul pancreatic principal sau din ramurile sale, cel mai frecvent la nivelul capului pancreasului [11]. Dilatația ductală se asociază cu spații chistice umplute cu mucus. Histologic se descriu aspecte de adenom cu displazie uşoară sau moderată, carcinom intraductal cu displazie severă sau carcinom *in situ* (tumori limitate la epiteliu), sau carcinom invaziv în stromă. Incidența malignizării la pacienții cu TMPI este de 70% [30]. Frecvența carcinomului invaziv este ridicată (43–50%) [29, 32]. Se pare că tranziția de la adenom la carcinom se produce în circa 5 ani [30].

Este posibilă asocierea mai multor tipuri de chiste cu adenocarcinomul pancreatic solid (de exemplu, „chiste" multiple prin retenție, datorată stenozei ductale şi chiste de tip mucinos-papilar, probabil în legatură cu tumora malignă solidă).

TUMORA CHISTIC-PAPILARĂ PANCREATICĂ

Tumora chistic-papilară pancreatică (TCP), această leziune, cunoscută şi sub denumirea de

„neoplasm acinar solid şi chistic" sau de „neoplasm epitelial solid şi papilar", este benignă sau are un potenţial scăzut de metastazare [6]. Datorită naturii indolore a afecţiunii este menţionată ruptura post-traumatică a tumorii cu hemoperitoneu consecutiv [33]. Se pare că histogenetic tumora derivă dintr-o celulă pancreatică primordială.

Tumora este mare, palpabilă, asimptomatică, cu predilecţie la femei tinere (extrem de rară la bărbaţi). Macroscopic se găseşte o masă ovoidală chistică cu capsulă fibroasă, cu creştere extra-pancreatică, potenţial multicentrică. Leziunea este bine delimitată prin ţesut conjunctiv; pe secţiune se constată zone cenuşii solide cu degenerare chistică centrală (fig. 50.30). Zonele solide sunt constituite din celule rotunde mici sau mijlocii care proliferează după un model solid pseudo-glandular sau pseudopapilar; celulele sunt omogene, cu rare mitoze şi atipii şi, rareori, prezintă invazie parţială capsulară sau extracapsulară, în ţesutul pancreatic învecinat. Studiul imunohistochimic evidenţiază coloraţie pozitivă pentru α_1-antitripsină şi pentru enolaza-neuron-specifică, negativă pentru hormonii pancreatici. Ultrastructural se observă absenţa granulelor de zymogen, prezenţa lamelelor anulare şi a granulelor neurosecretorii.

Figura 50.30. Tumoră chistic-papilară cefalopancreatică (piesă de duodenopancreatectomie cefalică).

Evoluţia clinică a TCP contrastează cu cea a carcinomului pancreatic ductal. Deşi mari, tumorile au un prognostic bun (din 48 de cazuri citate în literatură până în 1990 recurenţa sau metastazele au survenit doar la 6). În 88,2 % din cazuri tumora este localizată, la 6,2% tumora are invazie locală sau recidivează iar la 5,6 % metastazează la distanţă [34].

CHISTADENOCARCINOMUL PANCREATIC

Tumorile sunt uni- sau multiloculate, cu spaţii chistice mai mari, cu lichid alb vâscos, prelungiri papilifere cu epiteliu columnar, atipii frecvente, arii de dediferenţiere (sunt necesare secţiuni multiple). Se observă stratificări şi aglomerări celulare, invazia stromei. Tumora metastazează limfatic, hepatic şi peritoneal.

Unii autori sunt de părere că toate tumorile producătoare de mucină ale pancreasului sunt variante ale aceleiaşi entităţi de origine şi le-au subclasificat pe baza localizării lor intrapancreatic.

Trăsăturile clinico-patologice ale neoplasmului mucinos papilar intraductal se suprapun pe cele ale chistelor mucinoase. Ambele leziuni au aspect chistic, derivă din epiteliul ductal pancreatic, produc mucină, prezintă un model de creştere papilară şi sunt considerate leziuni premaligne sau franc maligne în momentul diagnosticului (mai puţin agresive însă decât adenocarcinomul pancreatic ductal, dând metastaze mai tardiv decât acesta). Prezenţa mucusului intraductal este un mijloc important de diagnostic.

Există totuşi diferenţe semnificative ce deosebesc cele două entităţi. Astfel, tumorile mucinoase papilare intraductale sunt localizate mai ales la nivelul capului pancreasului, afectează bărbaţii vârstnici, dau manifestări clinice de pancreatită obstructivă, ducând în cele din urma la insuficienţă pancreatică. Neoplaziile chistice se dezvoltă la femei, pe corpul sau coada pancreasului, dau simptome de compresie pe structurile vecine. Trăsătura principală care diferenţiază cele două leziuni este localizarea lor, deoarece epiteliul parietal nu diferă. În chistele mucinoase, mucusul este secretat şi reţinut în lumenul chistic datorită lipsei comunicării între chist şi ductul pancreatic principal, în timp ce în tumorile secretante de mucus acesta se scurge în lumenul ductal şi determină pancreatita obstructivă cu dilatarea ductului pancreatic principal. În cele din urmă ambele leziuni trebuie tratate prin rezecţie datorită înaltei rate de vindecare în cazul în care nu există metastaze.

ALTE TIPURI DE CHISTE PANCREATICE

Chistul mucinos nonneoplazic

Kosmahl şi colab. [35] a descris această entitate unifocală/multifocală, cu aspect macroscopic uniloculat sau multiloculat, cu perete subțire, cu conținut fluid tulbure sau sanghinolent, fără comunicare cu sistemul ductal. Microscopic, chistele sunt căptuşite cu celule cuboidale sau columnare, producătoare de mucină, susținute de un strat subțire de stromă densă fibroasă. Imunocitochimic, celulele epiteliale sunt pozitive pentru citokeratinele 7, 8, 18, 19 şi 20, şi pentru CA 19-9, dar negative pentru tripsină, CEA, sinaptophysină, chromogranină A, calretinină, şi alfa-inhibină. Celulele epiteliale exprimă MUC5AC. MUC2 şi MUC6 nu sunt exprimate. Celulele stromale nu prezintă pozitivitatea nucleară pentru progesteron, tipică chistelor mucinoase neoplazice.

Chistul solitar

Este necomunicant, mic – 4 cm, greu de interpretat şi de clasificat. Este clivabil, cu un epiteliu plat sau cubic, seros. Este rareori manifest clinic.

Chistadenomatoza difuză (Beaulieu 1)

Este dată de chiste multiple, de la ficat până la hilul splinei, cu insule de pancreas sănătos; trebuie căutate şi alte localizări (ficat, rinichi, ovare – în cadrul sindromului Von Hippel Lindau). Tratamentul constă în chistectomie parțială.

Displazia polichistică familială

Displazia polichistică familială (sindromul Ivemark) reno-pancreatico-hepatică asociază rinichi polichistici, ducte pancreatice dilatate, chiste pancreatice, fibroză, infitrate inflamatorii, dilatația căilor biliare intrahepatice, plămâni hipoplazici.

Chistul enterogen (duplicația duodenală)

Poate fi situat retro- sau intracefalic pancreatic, cu conținut citrin sau vâscos, comunicant sau nu cu duodenul; peretele reproduce structura digestivă normală. Chistele de duplicație provin din porțiunea ventrală a intestinului primitiv. Nu este obligatorie reproducerea organului care le adăposteşte, astfel încât la nivelul pancresului pot fi găsite unul din cele două tipuri: chiste enterogene sau bronhogene. Radiologic pot simula un fals aspect de teratom pancreatic. Puncția poate sugera un chistadenom mucinos şi din această cauză doar explorarea chirurgicală şi biopsia extemporanee pot determina evitarea unei duodenopancreatectomii. Este indicată derivația sau fenestrația.

Limfangiomul chistic

Este o leziune congenitală întotdeauna benignă care apare predominant la nivelul capului şi al istmului. În 2001, Igarashi găseşte 45 de limfangioame chistice pancreatice în literatură [36]. Se caracterizează prin prezența unui endoteliu plat, cu dublu strat extern, din care unul muscular neted. Poate fi multilocular, pediculat sau lipit de pancreas, cu conținut clar sau hematic. Radiologic se constată rare calcificări punctiforme.

Chistul limfoepitelial

Chistul limfoepitelial (35 cazuri descrise până în prezent) asociază un epiteliu scuamos keratinizat, matur, înconjurat de țesut limfoid [37]. Histogeneza este necunoscută, deşi uneori aceste chiste pot semăna chistelor derivate din arcurile branhiale sau pot prezenta o diferențiere sebacee. Localizarea este mai ales corporeo-caudală. La TC se găseşte un chist unic, bine delimitat, uneori septat, cu calcificări în contur, care proemină din conturul pancreatic (normal în rest). Chistele limfoepiteliale sunt benigne şi sunt curabile prin rezecție.

Chistul dermoid pancreatic

A fost descris pentru prima dată de Kehr în 1918. Este acoperit de un epiteliu asemănător epidermului, cu derivate mezo- şi ectodermale mature. Conținutul este similar unui chist sebaceu al scalpului. Epiteliul este stratificat scuamos, pe alocuri keratinizat, cu mici glande sebacee, rare celule caliciale; un infiltrat folicular limfoid cu centri germinativi înconjură epiteliul; la periferie se găseşte un țesut conjunctiv lax şi canalicule pancreatice cu epiteliu scuamos sugerând comunicarea cu chistul. Tratamentul adecvat este enucleerea.

Teratoamele chistice

Constituie o entitate extrem de rară cu numai 20 cazuri descrise în literatură [38]. Simptomele se datorează efectelor compresive ale tumorii asupra organelor vecine. Se pot prezenta sub forma unor chiste calcificate. Datorită riscului de malignizare este necesară rezecția.

Chistele neuroendocrine

Chistele neuroendocrine pancreatice (uneori tumori cu componentă chistică) sunt cel mai ades funcționale, dar sunt descrise şi chiste nonfuncționale, benigne sau maligne. Au fost raportate insulinoame, glucagonoame şi gastrinoame chistice [39–41]. Examinările imagistice relevă îngroşarea şi prezența unor neregularități la nivelul peretelui chistului, aspect de conținut fluid cu sânge sau material necrotic (TC şi RMN cu contrast), neovascularizația şi haloul hipervascular progresiv dens (la arteriografie). Examinarea atentă a lichidului extras prin puncția chistului cu ac fin demonstrează un spectru de parametri similar chistadenoamelor seroase (nivel scăzut al vâscozității, markerilor tumorali şi enzimatici); ceea ce le diferențiază sunt prezența celulelor neuroendocrine şi nivelul crescut al hormonului în aspirat (glucagon, insulină etc.). În privința chistelor nonfuncționale, diagnosticul implică absența simptomelor atribuabile hormonilor neuroendocrini şi absența din ser a nivelelor crescute de peptide gastroenteropancreatice.

Chistul hidatic

Chistul hidatic pancreatic este foarte rar. Juvara a găsit 14 observații în literatura română până în 1985 [42], iar Katkhhouda şi Mouiel colectează în 1988 – 200 de cazuri [43]. Calcificările periferice şi prezența veziculelor fiice este caracteristică şi constituie argumentul care contraindică puncția. Diagnosticul nu este însă întotdeauna simplu. Metodele operatorii nu diferă de cel hepatic.

Fibroza chistică

În **fibroza chistică** sunt rare chistele mari peste 3 cm şi calcificările. Datorită prelungirii duratei de viață a pacienților cu fibroză chistică, incidența acestor leziuni va creşte în viitor. Histogeneza se explică prin menținerea capacității secretorii a unor acini, în condițiile obstrucției ductale prin precipitate proteice.

TRATAMENT

În ciuda perfecționării metodelor de diagnostic atitudinea terapeutică în chistele pancreatice nu este standardizată.

De la început trebuie precizat că drenajele chistice sunt contraindicate la aceşti pacienți. Există însă situații în care drenajul extern reprezintă o soluție paliativă: pacienți cu risc anestezico-chirurgical ridicat, chistadenocarcinoame nerezecabile (invazie locoregională, carcinomatoză) complicate. Pe de altă parte, nu este rară situația în care chiste pancreatice sunt greşit diagnosticate drept pseudochiste şi tratate ca atare (fig. 50.31).

Figura 50.31. Chistadenom mucinos pancreatic recidivat după chisto-gastroanastomoză (colecția Departamentului de Imagistică Medicală Fundeni – prof. dr. Şerban Georgescu).

În ceea ce priveşte rezecția acestor leziuni, părerile sunt încă diferite. Pe de o parte, sunt autori care pledează pentru rezecția tuturor chistelor pancreatice la pacienții cu risc chirurgical acceptabil, date fiind dificultățile în diagnostic şi evoluția naturală incertă a acestora [44, 45]. Această atitudine este susținută de rezultatele studiilor din ultimii ani care demonstrează că rezecțiile pancreatice pot fi realizate în prezent cu o mortalitate scăzută [46, 47].

Alți chirurgi au atitudini mai nuanțate, în funcție de tipul chistului. Un argument luat în

considerare de aceştia este expunerea inutilă a pacienților cu chiste benigne la riscurile unei operații cu beneficiu incert. Studii efectuate în centre medicale de prestigiu (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Cleveland Clinic*) au demonstrat, pe serii importante de pacienți (539, respectiv 221), că se poate adopta o atitudine non-operatorie (urmărire clinico-imagistică) la aproximativ două treimi din pacienții cu chiste pancreatice [48, 49]. Warshaw, Fernandez Del-Castillo şi colab. (*Massachusetts General Hospital*) recomandă abstenția chirurgicală la pacienții cu leziuni chistice descoperite incidental cu diametrul sub 2 cm, precum şi la cei vârstnici cu chiste peste 2 cm, mucin-negative, cu CEA normal în aspirat [7].

În cazul chistadenoamelor seroase microchistice, cu potențial foarte scăzut de malignizare, având în vedere perfecționarea metodelor de diagnostic, se consideră că acestea pot fi monitorizate clinic şi imagistic – la 6 luni în primii 2 ani apoi anual, rezecția fiind rezervată CAS simptomatice sau celor care au aspect macrochistic, care nu pot fi diferențiate clar de chistele mucinoase [50]. Un alt criteriu pentru rezecție luat in considerare de alți autori este reprezentat de chistele descoperite incidental la pacienții tineri sau de vârstă medie [8]. Walsh şi colab. recomandă o atitudine conservatoare dacă pacientul este asimptomatic, are o puncție aspirativă ce infirmă un chist mucinos, vârsta peste 62 de ani, dimensiunile chistului sub 3 cm.

Rezecția este tratamentul de elecție pentru chistele mucinoase (inclusiv TMPI), dat fiind potențialul lor ridicat de malignizare. Există însă studii care diferențiază atitudinea şi în cadrul acestor chiste. Allen şi colab. (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) susțin că unele chiste mucinoase pot fi monitorizate dacă sunt asimptomatice şi au sub 3 cm diametru, fără componentă solidă; malignizarea chistelor mucinoase sub această dimensiune este practic nulă iar riscul malignizării egalează mortalitatea postoperatorie [48]. În schimb, existența unei componente solide, dimensiunile mari şi prezența simptomatologiei se asociază mai frecvent cu o leziune malignă, rezecția fiind obligatorie la aceşti pacienți.

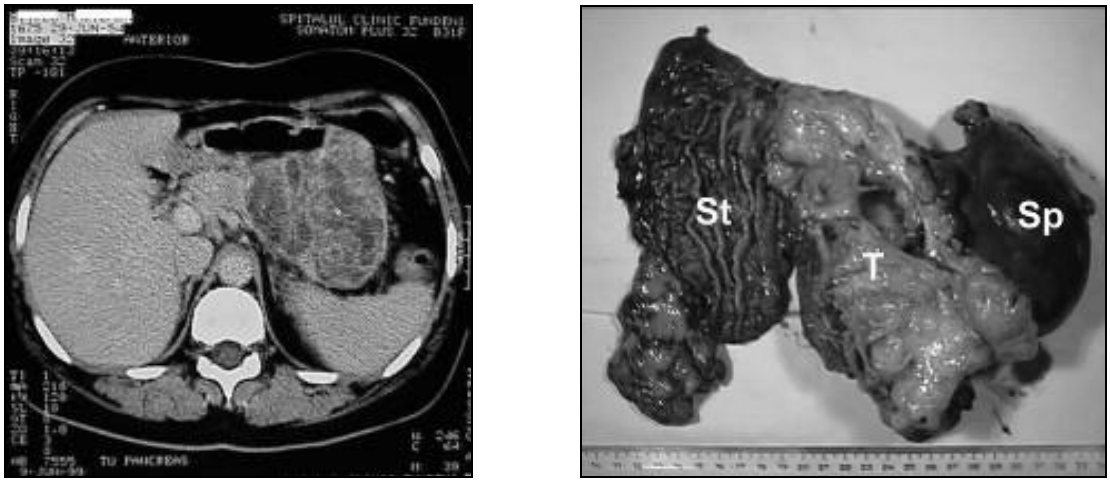
În cazul tumorii mucinoase papilare intraductale indicația operatorie trebuie să ia în considerare şi dimensiunile ductului pancreatic principal (chiste de dimensiuni sub 2 cm se pot asocia cu un duct dilatat peste 5 mm, cea ce denotă în mod cert un TMPI). Rezecția TMPI neinvazive este urmată de o supraviețuire la 5 şi 10 ani de 75–84% [11, 32], respectiv 60% [32], în timp ce supraviețuirea după rezecția unei leziuni invazive este raportată la 43% [30]. Deşi tumora are un ritm încet de creştere, odată devenită invazivă prognosticul este rezervat.

Pacienții cu chistadenocarcinoame pancreatice au un prognostic mai bun față de pacienții cu adenocarcinoame solide de origine ductală dacă diagnosticul este precoce şi tumora este rezecată complet. Sunt necesare rezecții cu viză oncologică (fig. 50.32) deoarece, în acest mod, se poate obține o supraviețuire la 5 ani de 50–60%. Tratamentul adjuvant (chimioterapia + radioterapia) ameliorează prognosticul.

Tipurile de rezecție pancreatică sunt alese în funcție de tipul şi localizarea chistului. În chistele benigne sau în cele potențial maligne fără criterii de malignitate se indică intervenții cu conservarea parenchimului pancreatic, în timp ce în chistele maligne se recomandă rezecții cu viză oncologică.

În situația unui chist benign dezvoltat extrapancreatic, poate fi realizată rezecția strict a chistului, cu conservarea glandei. În situația dezvoltării lui intrapancreatic, enucleerea (rezecția simplă a chistului) poate fi o soluție pentru chistele nemaligne; deşi la un sfert dintre pacienții care suferă acest tip de intervenție evoluția postoperatorie se poate complica printr-o fistulă pancreatică, frecvența acestei complicații nu diferă față de pacienții la care se efectuează o rezecție pancreatică [51].

Pentru chistele benigne situale la nivelul cozii se preferă o rezecție pancreatică caudală, pe cât posibil cu conservarea splinei (fig. 50.33), pentru evitarea complicațiilor postsplenectomie [52]. Intervenția poate fi efectuată laparoscopic cu asistare manuală [53, 54] sau total laparoscopic [55–57]. Sunt situații în care nu poate fi evitată o splenopancreatectomie caudală (de exemplu – chiste maligne, chiste dezvoltate spre hilul splenic, imposibilitatea tehnică a conservării vaselor splenice).



a b

Figura 50.32. Rezecție complexă (splenopancreatectomie corporeocaudală şi gastrectomie parțială) în chistadenocarcinom pancreatic cu invazie gastrică: a. aspect TC; b. aspectul piesei de rezecție (St – stomac; T – tumora; Sp – splina).

a b c

Figura 50.33. Pancreatectomie corporeo-caudală cu conservarea splinei pentru tumoră chistică pancreatică mucinoasă „*border*-line": a) aspect intraoperator al chistului (P – pancreas; C – chist); b) aspect la finalul rezecției; c) piesa de rezecție.

Chistele benigne situate corporeal pot fi extirpate printr-o rezecție pancreatică centrală (mediană), cu anastomozarea bontului distal la o ansă jejunală exclusă, în „Y" şi apoziția ansei la bontul proximal (fig. 50.34) [58]. Pancreatectomia centrală conservă funcția endocrină, cu evitarea diabetul postoperator. Până în 2002, în literatură au fost citate 70 de astfel de intervenții, majoritatea pentru leziuni chistice pancreatice benigne sau cu malignitate scăzută [59]. Dacă intervenția este practicată pentru tumori mucinoase papilare intraductale există riscul recidivei. Incidența fistulei pancreatice după acest tip de rezecție este raportată cu o frecvență între 30% [60] şi 65% [61]. Şi acest tip de intervenție poate fi efectuat laparoscopic [62].

În cazul chistelor cefalopancreatice, datorită raporturilor cu structurile de la acest, rezecția simplă a chistului este dificil de realizat. Din acest motiv, în funcție de malignitate, se recurge la duodenopancreatectomie cefalică cu conservarea pilorului sau la pancreatectomie cefalică cu conservarea duodenului.

În TMPI, alegerea tipului rezecției constituie în prezent o problemă controversată. Teoretic, având în vedere incertitudinea localizării tumorii precum şi posibilitatea multicentricității acesteia, este indicată pancreatectomia totală – intervenție urmată de insuficiență pancreatică exo- şi endocrină. Majoritatea pacienților cu TMPI sunt însă vârstnici, astfel încât acest tip de intervenție este grevată de riscuri mari postoperatorii. În general, pancreatectomia totală este indicată la pacienții sub 65 de ani, fără tare asociate, capabili să accepte consecințele acestui tip de intervenție. Alternative terapeutice sunt pancreatectomia subtotală şi pancreatectomia segmentară cu examinări histologice seriate intraoperatorii ale marginii de rezecție [63].

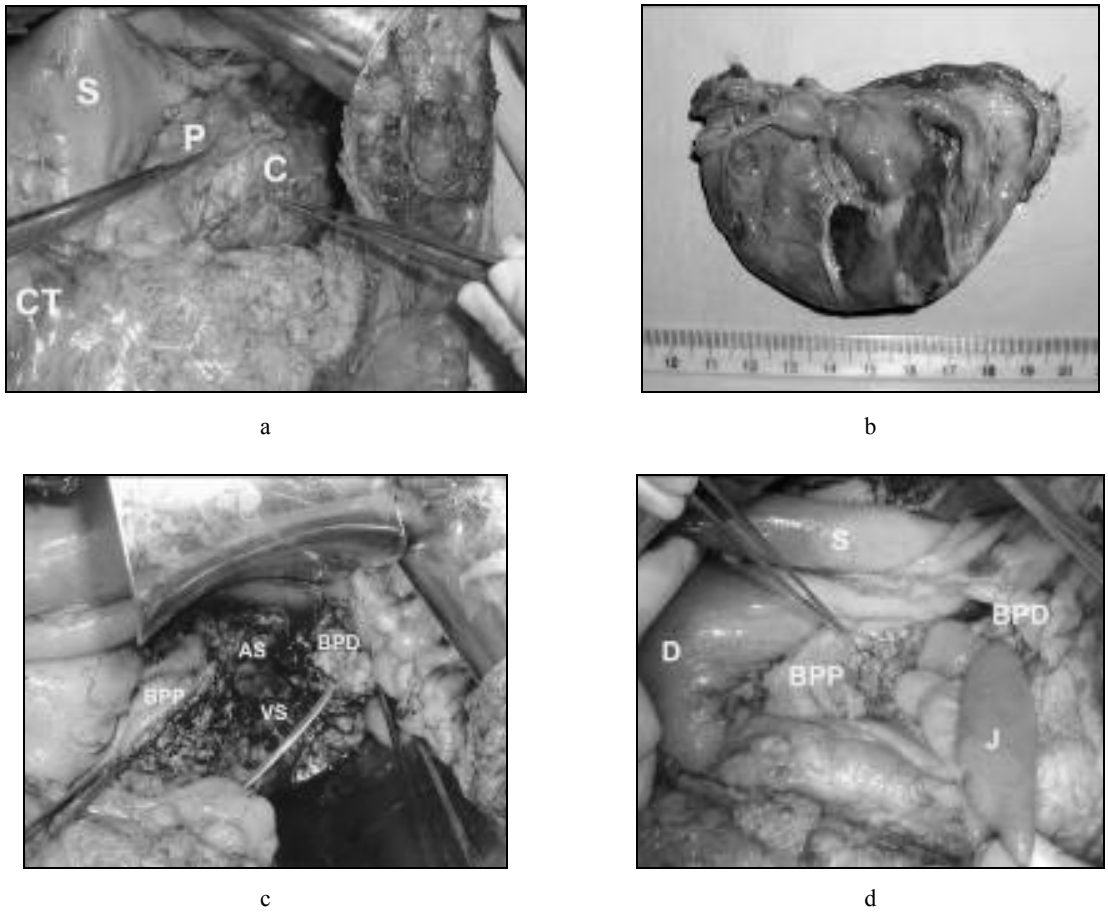


Figura 50.34. Pancreatectomie centrală (mediană) pentru chistadenom seros corporeo-istmic, subtip oligochistic: a – aspectul chistului; b – piesa de rezecție; c – aspect după rezecție; d – aspectul anastomozei. S – stomac, P – pancreas, C – chist, CT – colon transvers, D – duoden, BPP – bont pancreatic proximal, BPD – bont pancreatic distal, J – ansa jejunală anastomotică, AS – artera splenică, VS – vena splenică.

BIBLIOGRAFIE

1. Hoover E, Natesha R, Dao A, Adams CZ, Jr., Barnwell S. Proliferative pancreatic cysts: pathogenesis and treatment options. Am J Surg 1991; 162(3):274-277.
2. Andronescu P, Miron A. Tratamentul chirurgical al chisturilor si pseudochisturilor de pancreas. Chirurgia (Bucur) 1995; 44(2):1-8.
3. Nemes R, Curca T, Paraliov T, Munteanu M, Pasalega M, Dinca N *et al*. Cystic tumors of the pancreas. Considerations upon 34 operated cases. Rom J Gastroenterol 2002; 11(4):303-308.
4. Chifan M, Strat V, Tircoveanu E, Niculescu D, Georgescu S, Dobrescu G *et al*. Considerații clinice și terapeutice privind unele forme rare de tumori ale pancreasului. Chirurgia (Bucureşti) 1989; 38(1):19-26.
5. Ciurea S. Chisturile adevarate şi tumorile chistice pancreatice. Medicina Modernă 1998; 5(1):19-24.
6. Patrascu T, Doran H, Belusica L, Prunaiche M, Musat O, Vereanu I. Leziunile chistice pancreatice. Chirurgia (Bucur) 2005; 100(6):563-571.
7. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg 2003; 138(4):427-3 .
8. Goh BK, Tan YM, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, Wong WK *et al*. Cystic lesions of the pancreas: an appraisal of an aggressive resectional policy adopted at a single institution during 15 years. Am J Surg 2006; 192(2):148-154.
9. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. Gastrointest Endosc 2002; 56(4):543-547.
10. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK *et al*. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc 2005; 61(3):363-370.
11. Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y, Sudo T, Sueda T. Intraductal papillary-mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas

differentiated by ovarian-type stroma. Surgery 2006; 140(3):448-453.
12. Azar C, Van de SJ, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Kloppel G *et al*. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. Gut 1996; 39(3):457-464.
13. Satake K, Kanazawa G, Kho I, Chung Y, Umeyama K. Evaluation of serum pancreatic enzymes, carbohydrate antigen 19-9, and carcinoembryonic antigen in various pancreatic diseases. Am J Gastroenterol 1985; 80(8):630-636.
14. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, Ciechanski A, Zinkiewicz K. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. Arch Surg 2006; 141(10):968-973.
15. Ishigami S, Baba K, Mataki Y, Noma H, Maemura K, Shinchi H *et al*. Pancreatic mucinous cyst adenocarcinoma producing CA 19-9. A case report. JOP 2007; 8(2):228-231.
16. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. Ann Surg 1993; 217(1):41-47.
17. Lewandrowski K, Lee J, Southern J, Centeno B, Warshaw A. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts: a new approach to the preoperative assessment of pancreatic cystic lesions. AJR Am J Roentgenol 1995; 164(4):815-819.
18. O'Toole D, Palazzo L, Hammel P, Ben Yaghlene L, Couvelard A, Felce-Dachez M *et al*. Macrocystic pancreatic cystadenoma: The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions. Gastrointest Endosc 2004; 59(7):823-829 .
19. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S *et al*. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology 2004; 126(5):1330-1336.
20. Rubin D, Warshaw AL, Southern JF, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 15.3 protein in the cyst contents distinguishes benign from malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. Surgery 1994; 115(1):52-55.
21. Alles AJ, Warshaw AL, Southern JF, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 72-4 (TAG-72) in the fluid contents of pancreatic cysts. A new marker to distinguish malignant pancreatic cystic tumors from benign neoplasms and pseudocysts. Ann Surg 1994; 219(2):131-134.
22. Yang JM, Southern JF, Warshaw AL, Lewandrowski KB. Proliferation tissue polypeptide antigen distinguishes malignant mucinous cystadenocarcinomas from benign cystic tumors and pseudocysts. Am J Surg 1996; 171(1):126-129.
23. Yong WH, Southern JF, Pins MR, Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski KB. Cyst fluid NB/70K concentration and leukocyte esterase: two new markers for differentiating pancreatic serous tumors from pseudocysts. Pancreas 1995; 10(4):342-346.
24. Bassi C, Salvia R, Gumbs AA, Butturini G, Falconi M, Pederzoli P. The value of standard serum tumor markers in differentiating mucinous from serous cystic tumors of the pancreas: CEA, Ca 19-9, Ca 125, Ca 15-3. Langenbecks Arch Surg 2002; 387(7-8):281-285.
25. Hashimoto M, Watanabe G, Matsuda M, Mori M. Serous cystic neoplasm of the pancreas-indications for surgery. Hepatogastroenterology 2006; 53(72):950-952.
26. Lewandrowski K, Warshaw A, Compton C. Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma. Hum Pathol 1992; 23(8):871-875.
27. Goh BK, Tan YM, Yap WM, Cheow PC, Chow PK, Chung YF *et al*. Pancreatic serous oligocystic adenomas: clinicopathologic features and a comparison with serous microcystic adenomas and mucinous cystic neoplasms. World J Surg 2006; 30(8):1553-1559.
28. Yeh TS, Jan YY, Chiu CT, Ho YB, Chen TC, Lee KF *et al*. Characterisation of oestrogen receptor, progesterone receptor, trefoil factor 1, and epidermal growth factor and its receptor in pancreatic cystic neoplasms and pancreatic ductal adenocarcinoma. Gut 2002; 51(5):712-716.
29. Cellier C, Cuillerier E, Palazzo L, Rickaert F, Flejou JF, Napoleon B *et al*. Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas: accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. Gastrointest Endosc 1998; 47(1):42-49.
30. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA *et al*. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. Ann Surg 2004; 239(6):788-797.
31. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. Ann Surg 2004; 239(3):400-408.
32. Conlon KC. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. J Clin Oncol 2005; 23(20):4518-4523.
33. Omori H, Asahi H, Inoue Y, Irinoda T, Saito K. Solid and cystic tumor of the pancreas with massive hemoperitoneum. Hepatogastroenterology 2005; 52(63):936-939.
34. Gonzalez-Campora R, Rios Martin JJ, Villar Rodriguez JL, Otal SC, Hevia VA, Valladolid JM *et al*. Papillary cystic neoplasm of the pancreas with liver metastasis coexisting with thyroid papillary carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1995; 119(3):268-273.
35. Kosmahl M, Egawa N, Schroder S, Carneiro F, Luttges J, Kloppel G. Mucinous nonneoplastic cyst of the pancreas: a novel nonneoplastic cystic change? Mod Pathol 2002; 15(2):154-158 .
36. Igarashi A, Maruo Y, Ito T, Ohsawa K, Serizawa A, Yabe M *et al*. Huge cystic lymphangioma of the pancreas: report of a case. Surg Today 2001; 31(8):743-746.
37. Barbaros U, Erbil Y, Kapran Y, Bozbora A, Ozarmagan S, Bilgic B. Lymphoepithelial cyst: a rare cystic tumor of

the pancreas which mimics carcinoma. JOP 2004; 5(5):392-394.
38. Koomalsingh KJ, Fazylov R, Chorost MI, Horovitz J. Cystic teratoma of the pancreas: presentation, evaluation and management. JOP 2006; 7(6):643-646.
39. Brown K, Kristopaitis T, Yong S, Chejfec G, Pickleman J. Cystic glucagonoma: A rare variant of an uncommon neuroendocrine pancreas tumor. J Gastrointest Surg 1998; 2(6):533-536.
40. Weissmann D, Lewandrowski K, Godine J, Centeno B, Warshaw A. Pancreatic cystic islet-cell tumors. Clinical and pathologic features in two cases with cyst fluid analysis. Int J Pancreatol 1994; 15(1):75-79.
41. Thompson NW, Eckhauser FE, Vinik AI, Lloyd RV, Fiddian-Green RG, Strodel WE. Cystic neuroendocrine neoplasms of the pancreas and liver. Ann Surg 1984; 199(2):158-164.
42. Juvara I, Vereanu I, Gavrilescu S. Chist hidatic pancreatic. Chirurgia (Bucur) 1985; 34(1):43-46.
43. Katkhouda N, Legoff D, Tricarico A, Castillo L, Bertrandy M, Mouiel J. Hydatid cyst of the pancreas responsible for chronic recurrent pancreatitis. Presse Med 1988; 17(38):2021-2023.
44. Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. Am J Surg 1999; 178(4):269-274.
45. Siech M, Tripp K, Schmidt-Rohlfing B, Mattfeldt T, Widmaier U, Gansauge F *et al*. Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(1):56-61.
46. Ionescu M, Stroescu C, Barbuta S, Ciurea S, Popescu I. Duodenopancreatectomia cefalică – operație de rutină? Chirurgia (Bucur) 2003; 98(2):103-108.
47. Ionescu M, Stroescu C, Ciurea S, Dragnea A, Dumitrascu T, Tanase A-M *et al*. Valoarea rezectiei în cancerul pancreatic: analiza unei experiente de 180 de cazuri în 10 ani. Chirurgia (Bucur) 2004; 99(4):211-220.
48. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, Jaques DP, Coit DG, Jarnagin WR *et al*. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. Ann Surg 2006; 244(4):572-582.
49. Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, Zuccaro G, Vargo J, Dumot J *et al*. Natural history of indeterminate pancreatic cysts. Surgery 2005; 138(4):665-670.
50. Walsh RM, Henderson JM, Vogt DP, Baker ME, O'malley CM, Jr., Herts B *et al*. Prospective preoperative determination of mucinous pancreatic cystic neoplasms. Surgery 2002; 132(4):628-633.
51. Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neoplasms: enucleate or resect? J Gastrointest Surg 2003; 7(7):890-897.
52. Ionescu M, Barbuta S, Stroescu C, Ciurea S, Popescu I. Pancreatectomia distală cu conservarea splinei. Chirurgia (Bucur) 2003; 98(1):69-74.
53. Shinchi H, Takao S, Noma H, Mataki Y, Iino S, Aikou T. Hand-assisted laparoscopic distal pancreatectomy with minilaparotomy for distal pancreatic cystadenoma. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2001; 11(2):139-143.
54. Doi R, Ito D, Fujimoto K, Komoto I, Ohta Y, Torii M *et al*. Hand-assisted laparoscopic resection of serous cystadenoma of the pancreas. Surg Endosc 2003; 17(12):2028-2031.
55. Watanabe Y, Sato M, Kikkawa H, Shiozaki T, Yoshida M, Yamamoto Y *et al*. Spleen-preserving laparoscopic distal pancreatectomy for cystic adenoma. Hepatogastroenterology 2002; 49(43):148-152.
56. Fernandez-Cruz L, Martinez I, Gilabert R, Cesar-Borges G, Astudillo E, Navarro S. Laparoscopic distal pancreatectomy combined with preservation of the spleen for cystic neoplasms of the pancreas. J Gastrointest Surg 2004; 8(4):493-501.
57. Mabrut JY, Boulez J, Peix JL, Gigot JF, Gouillat C, de La RE *et al*. Laparoscopic pancreatic resection: a preliminary experience of 15 patients. Hepatogastroenterology 2005; 52(61):230-232.
58. Ionescu M, Dumitraşcu T, Stroescu C, Ciurea S, Pietrareanu D, Mitulescu G *et al*. Pancreatectomia centrală – indicații, tehnică, rezultate. Chirurgia (Bucur) 2005; 100(5):429-435.
59. Aranha GV. Central (middle segment) pancreatectomy: a suitable operation for small lesions of the neck of the pancreas. Hepatogastroenterology 2002; 49(48):1713-1715.
60. Sauvanet A, Partensky C, Sastre B, Gigot JF, Fagniez PL, Tuech JJ *et al*. Medial pancreatectomy: a multi-institutional retrospective study of 53 patients by the French Pancreas Club. Surgery 2002; 132(5):836-843.
61. Christein JD, Smoot RL, Farnell MB. Central pancreatectomy: a technique for the resection of pancreatic neck lesions. Arch Surg 2006; 141(3):293-299.
62. Baca I, Bokan I. Laparoskopische Pankreassegmen-tresektion bei Pankreaszystadenom. Chirurg 2003; 74(10):961-965.
63. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms. Surg Clin North Am 2001; 81(3):497-509.

E. CANCERUL DE PANCREAS

IRINEL POPESCU, MIHNEA IONESCU, CEZAR STROESCU

EPIDEMIOLOGIE

Cancerul de pancreas reprezintă cca 2 % din totalitatea cancerelor, cu o incidență în creştere, în prezent înregistrându-se în Statele Unite 9 cazuri noi/100 000 locuitori/an. Deşi reprezintă doar 2% din totalul tumorilor maligne, cancerul pancreatic (CP) constituie a 5-a cauză de mortalitate prin cancer şi a 3-a cauză de letalitate dintre neoplasmele digestive [1, 3].

Incidența este extrem de redusă până la vârsta de 30 de ani, după acest interval se înregistrează o creştere exponențiala, maximul fiind atins pentru intervalul 80–84 de ani, cu o repartiție relativ egală între sexe, dar cu o frecvență net mai mare la rasa neagră comparativ cu rasa albă [4, 5].

Supraviețuirea la 5 ani, deşi a înregistrat o creştere în ultimii ani datorită progreselor terapeutice, rămâne totuşi foarte scăzută comparativ cu alte tumori maligne situându-se în jurul valorii de 5 % în majoritatea studiilor [2, 6].

ETIOPATOGENIE

Etiologia cancerului de pancreas nu este elucidată, studiile epidemiologice pot cel mult stabili factorii de risc implicați.

Fumatul creşte riscul de îmbolnăvire de 2–3 ori, majoritatea studiilor epidemiologice arătând o asociere clară între fumat (număr de țigarete şi timpul de expunere) şi incidența cancerului pancreatic. De asemenea, renunțarea la fumat duce la o scădere a riscului de îmbolnăvire, după cca 10–15 ani atingând acelaşi nivel cu cel înregistrat la un nefumător [1, 4, 7–9].

Dieta bogată în grăsimi saturate, proteine şi glucide [7, 9], precum şi obezitatea şi sedentarismul [10], reprezintă factori de risc, cu toate că nu toate studiile epidemiologice pot stabili o asociere la fel de puternică ca şi în cazul fumatului [5]. În mod cert însă o dietă bogată în fructe şi vegetale, activitatea fizică regulată şi greutatea corporală normală reduc semnificativ riscul de îmbolnăvire [5, 7].

Factorii medicali incriminați în apariția CP sunt ciroza hepatică, colecistectomia, pancreatita cronică şi diabetul [5, 11]. Deşi unii autori consideră că diabetul zaharat şi pancreatita cronică sunt mai probabil complicații ale CP (care distruge parenchimul pancreatic) decât factori etiologici, o metaanaliză a 20 de studii epidemiologice (efectuată de Everhardt şi Wright în 1995) [12] a evidențiat că riscul relativ cumulat de apariție a cancerului pancreatic la persoane cu o evoluție de peste 5 ani a diabetului a fost dublu față de pacienții nediabetici.

Deşi cafeaua, alcoolul, solvenții organici şi unele produse petroliere au fost corelate epidemiologic cu CP, nici unul dintre acești agenți nu pot fi considerați factori cauzali [5, 7, 9].

Factorul genetic a fost demonstrat în numeroase studii că ar juca un rol important în apariția CP. S-a constatat creşterea riscului de dezvoltare a unui cancer cu această localizare la persoanele cu antecedente heredo-colaterale de CP, existând în mod evident o predispoziție familială pentru cancerul de pancreas, când două sau mai multe rude de gradul întâi prezintă această afecțiune. Deşi responsabile de mai puțin de 10% din CP cu agregare familială, au fost identificate până în prezent 6 sindroame genetice asociate cu un risc crescut de apariție a CP:

- Cancer mamar şi ovarian familial – mutații la nivelul genei BRCA2 – creşte riscul CP de 10 ori [13].
- Sindromul melanoamelor multiple atipice familiale – mutații la nivelul genei p16 – creşte riscul CP de 13–22 de ori. Sindromul melanoamelor multiple atipice este un sindrom ereditar autozomal dominant caracterizat prin prezența melanoamelor maligne, multiple leziuni precursoare şi o incidență crescută a neoplaziilor extracu-

tanate. Se asociază cu inactivarea CDKN2A, ce codifică două gene de supresie a creşterii tumorale INK4a şi ARF, cu rol în reglarea ciclului celular. Riscul dezvoltării unui cancer pancreatic atinge valoarea de 17% la vârsta de 75 de ani la purtătorii acestei mutaţii, în timp ce vârsta medie de diagnosticare este de 58 de ani [5, 14–16].

- Sindromul Peutz-Jeghers – creşte riscul CP de 130 de ori [16].
- Sindromul cancerului colorectal ereditar non-polipozic – se asociază cu o incidenţă mult mai mare a carcinomului pancreatic medular [17].
- Pancreatita ereditară – mutaţii la nivelul genei PRSS1 – creşte riscul CP de 50 de ori [18].
- Sindromul ataxie-telangiectazie – mutaţii ale genei ATM – se asociază cu risc crescut de apariţie a altor cancere printre care şi pancreatic.

Un al şaptelea sindrom care asociază cancer pancreatic, insuficienţa pancreatică şi diabet zaharat a fost descris recent în cazul unei familii, defectul genetic fiind localizat la nivelul cromozomului 4q32-34 [19].

În prezent, dată fiind imposibilitatea selectării unui grup populaţional cu risc crescut, programele de *screening* nu îşi au rostul.

Analizele de genetică moleculară în adenocarcinomul ductal pancreatic au demonstrat implicarea mai multor gene în dezvoltarea şi progresia sa. Dintre acestea cele mai importante sunt Kras, TP53, INK4A. S-au constatat şi expresii aberante ale factorului de creştere epidermal EGF şi a factorului de transformare tumorală TGF β. Ca şi în alte neoplazii şi în CP procesul de oncogeneză are mai multe faze ce se caracterizează prin acumlarea de mutaţii genetice şi epigenetice.

Kras – mutaţiile la nivelul acestei gene sunt prezente în 75–90% din cazurile de adenocarcinom pancreatic [20, 21] chiar şi în stadiile incipiente ceea ce demonstrează rolul de gene promotoare ale oncogenezei. Totuşi mutaţii ale acestei gene sunt frecvent întâlnite şi tumorile pancreatice benigne.

TP53 este gena de supresie tumorală cel mai frecvent inactivată în majoritatea tumorilor, inclusiv în CP, unde în peste 50% din cazuri sunt prezente mutaţii la nivelul ei [22]. P53 este un factor de transcripţie care prin activare ca răspuns la diferiţi factori de stres celular determină oprirea ciclului celular sau declanşarea apoptozei [23] Mutaţiile la nivelul TP 53 au loc tardiv în evoluţia CP şi determină instabilitate genetică extensivă. [24].

INK4A este o altă genă de supresie tumorală inactivată în 80 până la 95% din cazurile de CP sporadic [22, 25]. Mutaţiile sau deleţiile de la nivelul acestei gene care determină în final inactivarea ei sunt observate mai tardiv în evoluţia leziunilor precursoare CP [26].

TGF β este prototipul unei familii de factori de creştere implicaţi în numeroase procese biologice atât la nivelul celulelor normale cât şi al celor transformate influenţând creşterea celulară, diferenţierea, angiogeneza şi invazia celulară [27].

În CP se constată supraexpresia acestui factor de creştere precum şi a receptorilor săi [28]. Celulele pancreatice transformate tumoral îşi pierd capacitatea de a răspunde efectului supresor tumoral al TGF β şi rămân doar sub efectul stimulator al creşterii generat de TGF, aceasta datorită unor mutaţii care se produc la nivelul genei SMAD4/DPC4 ce codifică unii din efectorii căii mediate de TGF β [28].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tumorile pancreatice primare derivă fie din componenta glandulară a organului (acini glandulari sau celule ductale), fie din componenta endocrină (insulele Langerhans) sau din cea mezenchimală (vase, nervi, ţesut gras).

Tumorile pancreatice dezvoltate din componenta exocrină prezintă mai multe variante histologice, cea mai frecventă fiind **adenocarcinomul ductal** (aproximativ 80% din CP).

În cea mai mare parte din cazuri (cca 60%) se localizează la nivelul capului pancreasului, restul fiind localizate la nivelul corpului, al cozii (20%) sau afectează difuz pancreasul (20%) [29].

În prezent, se consideră că majoritatea adenocarcinoamelor ductale pancreatice invazive apar ca urmare a progresiei unor leziuni precursoare, printr-un proces similar celui de progresie a unui adenom colonic spre adenocarcinom invaziv de colon. Aceşti precursori sunt:

- PanIN – neoplazia intraepitelială pancreatică

- MCN – neoplasmul chistic mucinos
- IPMN – neoplazia papilară mucinoasă intraductală.

Macroscopic, pe secțiune, adenocarcinomul ductal are un aspect albicios-galbui, consistență fermă, margini imprecis delimitate, adeseori comprimând şi dilatând calea biliară principală şi ductele pancreatice (fig. 50.35). Parametrul macroscopic cu importanță prognostică este dimensiunea tumorii, astfel tumorile cu un diametru de până la 3 cm au un prognostic mai bun.

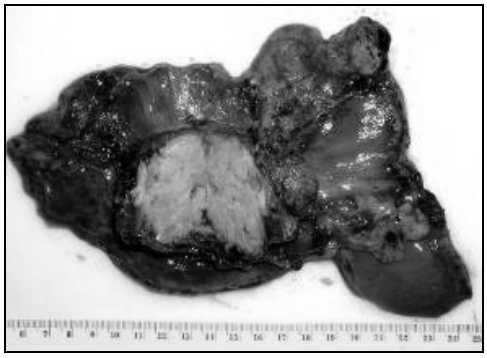


Figura 50.35. Piesa de duodenopancreatectomie cefalică pentru adenocarcinom cefalopancreatic.

Microscopic adenocarcinoamele ductale infiltrative sunt alcătuite din celule epiteliale maligne (nuclei hipercromi cu marcat pleiomorfism şi nucleoli proeminenți) dispuse sub forma unor structuri pseudo-glandulare de diferite forme şi dimensiuni, înconjurate de țesut conjunctiv reactiv fibros, dens. Gradul de diferențiere al tumorii este apreciat în funcție de gradul de formare a structurilor pseudo-glandulare. În majoritatea cazurilor se observă infiltrație tumorală perineurală, limfatică şi vasculară ce reprezintă factori de prognostic nefavorabil [30].

Diagnosticul anatomopatologic este uneori îngreunat de pancreatita satelită şi de reacția intensă desmoplastică peritumorală. Identificarea histologică a mucinei este utilă în diagnosticul CP, iar mai recent s-a propus efectuarea unor teste de imunohistochimie care să pună în evidență proteina DPC4, ajutând astfel la stabilirea diagnosticului în cazul leziunilor pancreatice incerte histologic. Identificarea unor mutații ale genei K-ras în unele celule din lichidul duodenal şi din fecalele pacienților poate reprezenta, de asemenea, un test diagnostic util. În viitor, pe măsură ce se vor acumula mai multe cunoştințe în domeniul geneticii şi biologiei moleculare a CP, aplicarea acestora va permite stabilirea diagnosticului de certitudine în cazul leziunilor incerte şi diagnosticarea în stadii precoce a adenocarcinoamelor ductale pancreatice sau a leziunilor precursoare, permițând astfel ameliorarea rezultatelor terapeutice [29].

În afara adenocarcinomului ductal, la nivelul pancreasului se pot dezvolta şi alte tipuri de tumori maligne care îşi au originea în elementele celulare ale componentei exocrine a pancreasului:

PANCREATICOBLASTOMUL

Este o tumoră întâlnită în special la copii şi adolescenți (până la vârsta de 15 ani) şi pare să aibă un prognostic mai bun comparativ cu adenocarcinomul pancreatic (supraviețuire de până la 75 % la 4 ani). Recent, Abraham şi colab. au demonstrat că aceste tumori sunt diferite genetic de alte tumori pancreatice, inclusiv de adenocarcinomul ductal [1, 3, 31].

CARCINOMUL ACINAR

Se însoțeşte la mulți pacienți de necroza grăsimii subcutanate, rash, poliartralgii şi eozinofilie periferică, iar supraviețuirea este similară celei înregistrate în cazul adenocarcinomului ductal pancreatic. Cu toate acestea, din punct de vedere genetic, aceste tumori par să fie mai apropiate de pancreaticoblastoame decât de adenocarcinoamele ductale.

NEOPLASMUL SOLID PSEUDOPAPILAR

Apare în special la femei după vârsta de 20 de ani, majoritatea pacienților supraviețuind mulți ani după rezecția completă a neoplasmului. Tumorile au dimensiuni cuprinse între 5 şi 15 cm, conțin arii chistice, solide sau pot avea aspect pseudopapilar. Şi aceste tumori par să fie diferite genetic de adenocarcinoamele ductale, mutații ale genelor k-ras şi p 53, frecvent întâlnite în adenocarcinomul ductal, nefiind constatate la acest tip de tumoră [8].

STADIALIZARE

CP a fost stadializat de către Comitetul American Reunit pentru Stadializarea Cancerului (AJCC), în 2002, după cum urmează:

Tx	Tumora primară nu poate fi apreciată
T0	Fără dovezi ale tumorii primare
Tis	Carcinom „*in situ*”
T1	Tumora limitată la pancreas, mai mică de 2 cm
T2	Tumora limitată la pancreas, mai mare de 2 cm
T3	Tumora depăşeşte pancreasul, dar nu invadează trunchiul celiac sau artera mezenterică superioară
T4	Tumora invadează trunchiul celiac sau artera mezenterică superioară (tumoră nerezecabilă)
Nx	Invazia ganglionară nu poate fi apreciată
N0	Fără metastaze ganglionare regionale
N1	Cu metastaze ganglionare regionale
Mx	Metastazele la distanță nu pot fi apreciate
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Cu metastaze la distanță

Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul IA	T1	N0	M0
Stadiul IB	T2	N0	M0
Stadiul IIA	T3	N0	M0
Stadiul IIB	T1-3	N1	M0
Stadiul III	T4	Oricare N	M0
Stadiul IV	Oricare T	Oricare N	M1

DIAGNOSTIC

Dată fiind apariția tardivă a simptomelor, cca 80–90% din pacienți se adresează medicului în fazele avansate ale bolii când rareori mai este posibilă efectuarea unei rezecții cu viză radicală. Majoritatea studiilor arată că diagnosticul CP este întârziat cu mai mult de 2 luni de la debutul simptomelor (mai ales în cazul tumorilor corporeo-caudale), deoarece manifestările clinice caracteristice apar tardiv în evoluția bolii.

În contextul unor manifestări clinice nespecifice, prezente în stadiul avansat al bolii precum şi în absența programelor de *screening* (raport cost /beneficiu crescut) s-au stabilit câteva criterii de selecție a pacienților la care trebuie indicate investigații suplimentare pentru stabilirea sau excluderea diagnosticului de cancer pancreatic:

Pacient peste 40 de ani, mare fumător cu una din următoarele manifestări clinice [29]:

- Icter mecanic
- Scădere ponderală (>10%) neexplicată
- Durere în etajul abdominal superior sau lombară neexplicată
- Sindrom dispeptic (după excluderea celor-lalte etiologii)
- Diabet zaharat brusc instalat, în absența factorilor de risc
- Episoade de pancreatită idiopatică
- Steatoree aparent fără cauză.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cancerul pancreatic este rareori simptomatic în stadiul precoce, când diagnosticul poate fi stabilit întâmplător în urma unor explorări imagistice (computer tomografie, RM) motivate de o altă afecțiune.

Debutul clinic al bolii constă deseori în semne şi simptome nespecifice (astenie, fatigabilitate, dureri epigastrice, scădere ponderală) care dacă sunt sesizate impun efectuarea unor investigații imagistice.

Tabloul clinic al CP în faze avansate constă în semne şi simptome comune indiferent de localizarea tumorii, dar şi manifestări clinice diferențiate în funcție de topografia şi extensia tumorală.

MANIFESTĂRI CLINICE COMUNE

- **Scăderea ponderală** este întâlnită la aproximativ 90% din bolnavi şi se datorează malabsorbţiei şi aportului caloric scăzut.
- **Durerea** – *profundă*, de la nivelul epigastrului se datorează obstrucţiei tumorale a Wirsung-ului urmată de distensia sistemului canalar pancreatic. Această durere este de intensitate scăzută, surdă, cvasi-permanentă, asemănătoare durerii din boala ulceroasă; clasic se afirmă că ar fi ameliorată de administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene**.**
  - *severă*, iradiată lombar sau toracal inferior cu poziţie antalgică (întâlnită în localizările corporeo-caudale ale tumorii) semnifică invazia plexului nervos celiac sau mezenteric superior şi apare tardiv în evoluţia bolii;
- **Anorexia** se datorează în principal maldigestiei secundară insuficienţei pancreatice exocrine, aceasta din urmă fiind responsabilă şi de apariţia **diareei cu steatoree**.
- **Astenia fizică şi psihică** marcată sunt frecvent întâlnite.
- **Diabetul zaharat** sau **toleranţa alterată la glucoză cu debut recent** se întâlnesc la aproximativ 15% din pacienţii cu CP. Debutul brusc al diabetului zaharat la un pacient non-obez de peste 40 de ani implică o evaluare diagnostică pentru CP.
- **Semne şi simptome din cadrul sindroamelor paraneoplazice** pot apărea la aceşti pacienţi, cel mai frecvent întâlnindu-se tromboflebita migratorie (semnul Trousseau).

În fazele avansate ale bolii pot apărea de manifestări clinice care permit stabilirea cu uşurinţă a diagnosticului, dar, din păcate, în această etapă evolutivă posibilitatea aplicării unui tratament curativ este practic nulă.

- **Tumora pancreatică palpabilă**
- **Splenomegalia** (secundară hipertensiunii portale produsă prin compresia tumorală a venei splenice)
- **Ascita neoplazică** (secundară carcinomatozei peritoneale)
- **Adenopatia supraclaviculară stângă** (semnul Virchow – Troisier)
- **Metastaza ombilicală** (semnul Joseph)
- **Hemoragia digestivă superioară** exteriorizată prin hematemeza, hematochezie sau melenă apare în stadiile avansate ale bolii, fie prin invazia duodenului sau stomacului, fie secundar hipertensiunii portale induse de compresia venei splenice.

MANIFESTĂRI CLINICE SPECIFICE DIVERSELOR LOCALIZĂRI ALE TUMORII

1. Tumorile cefalopancreatice

Aceste tumori pot determina prin compresia elementelor anatomice adiacente apariţia sindromului de colestază (compresia porţiunii distale a căii biliare principale) sau de stenoză digestivă înaltă (compresia duodenului).

Sindromul de colestază

- **Icterul sclero-tegumentar progresiv** şi **apiretic** este frecvent semnul pentru care pacientul cu cancer de cap de pancreas se adresează medicului. Deşi prezent la circa 75 % din pacienţii cu cancer cefalopancreatic, icterul se instalează lent şi în fazele avansate ale bolii. Spre deosebire de icterul litiazic, cel din cancerul cefalopancreatic nu se însoţeşte de dureri colicative, ci este progresiv (ajungând până la nuanţa verdinică).
- **Pruritul** (secundar depunerii pigmenţilor biliari în tegument) însoţeşte sau poate precede icterul, la inspecţie constatându-se adeseori **leziuni de grataj**.
- **Urinile hipercrome şi scaunele acolice**, ca urmare a prezenţei unei cantităţi crescute de bilirubină conjugată în urina şi absenţei pigmenţilor biliari la nivelul intestinului.
- **Distensia vezicii biliare (semnul Courvoisier-Terrier)**, la palpare, datorită obstrucţiei distale progresive a CBP, excepţie făcând pacienţii colecistectomizaţi, cei cu colecistita cronică scleroatrofică, precum şi persoanele obeze, cu ficatul situat sub rebordul costal (la care colecistul nu este accesibil palpării).
- **Hepatomegalia** uniformă şi globală, produsă prin colestază sau neuniformă (ficat cu suprafaţa boselată) în cazul prezenţei metastazelor hepatice.

Sindromul de stenoză digestivă înaltă

- **Vărsăturile** alimentare, de stază, deseori fără conţinut bilios, apar de obicei în stadii

avansate ale bolii în care tumora atinge dimensiuni importante şi comprimă duodenul, determinând obstrucţie digestivă înaltă ce nu permite pacientului să se alimenteze, putând determina decesul acestuia prin denutriţie şi deshidratare dacă nu se instituie tratamentul adecvat.

- **Dilataţie gastrică şi clapotaj** la palpare şi percuţie.

2. Tumorile corpului şi cozii pancreasului

Din nefericire tumorile pancreatice cu această localizare pot evolua asimptomatic o perioadă îndelungată, la momentul apariţiei manifestărilor clinice, tumorile având dimensiuni mari şi invazie locoregională masivă.

Tabloul clinic include semne şi simptome comune ambelor localizări, caracteristic tumorilor corporeocaudale fiind:

- **Durerile abdominale intense**, atroce, cu iradiere dorsală apar în fazele avansate ale bolii, când tumora ajunge la dimensiuni mari şi invadează plexurile nervoase retropancreatice, situaţie în care posibilitatea efectuării unei rezecţii curative este foarte mică.

EXPLORĂRI PARACLINICE

În ordinea efectuării lor, constau în:

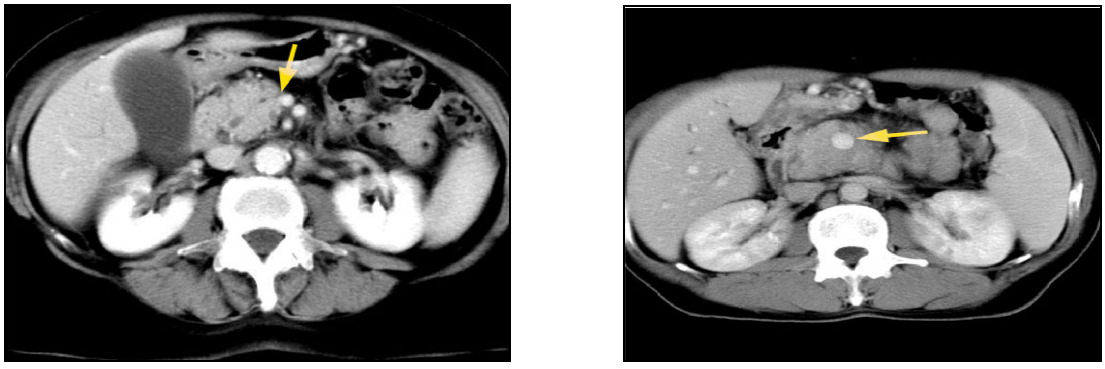
EXAMENELE DE LABORATOR

– la pacienţii cu neoplasm cefalopancreatic
  – nivele crescute ale bilirubinei (cu predominanţa fracţiunii conjugate), fosfatazei alcaline şi gamma-glutamil-transpeptidazei şi o creştere moderată a transaminazelor;
  – alterarea testelor de coagulare status hipocoagulant, ca urmare a unei tulburări de absorbţie a vitaminei K în contextul absenţei bilei de la nivel duodenal.
– indiferent de localizare:
  – anemia moderată (de obicei normocromă);
  – hipoalbuminemia sunt constatate frecvent, indiferent de localizarea tumorii, ca expresie a sechelelor acestei afecţiuni cronice;
  – creştere a amilazei şi lipazei serice în cazurile de CP asociat cu IPMN;
  – **Markerii tumorali**. Până în prezent nu a putut fi identificat nici un marker tumoral suficient de sensibil şi specific pentru a putea stabili cu maximă acurateţe diagnosticul de cancer pancreatic. În prezent **CA 19-9** (ale cărui valori normale sunt cuprinse între 0 şi 37 U/ml) este markerul cel mai utilizat în diagnosticul şi mai ales în monitorizarea postterapeutică a pacienţilor. Coroborat cu ecografia, CT abdominal sau ERCP, acurateţea diagnostică este mult ameliorată, după cum se poate observa în tabelul 50.4 [1].

Tabelul 50.4

Valoarea predictivă a CA 19-9 asociat cu explorările imagistice, în diagnosticul CP

	Valoarea predictivă pozitivă		
	Fără CA 19-9	CA 19-9 >40U/ml	CA 19-9 >100 U/ml
Ecografie	62%	100%	100%
CT abdominal	71%	89%	100%
ERCP	62%	80%	100%



a b

Figura 50.36. a. Aspect CT al unei tumori cefalopancreatice compresive pe vena mezenterică superioară (săgeata indică VMS); b. Aspect CT al unei tumori cefalopancreatice ce înglobează vena mezenterică superioară (săgeata indică VMS).

Ecografia este indicată ca primă metodă de explorare imagistică la pacienţii care prezintă icter obstructiv sau dureri în etajul abdominal superior. Permite aprecierea dilataţiei căilor biliare intra- şi extrahepatice şi a canalului Wirsung, a tumorii primare, a metastazelor hepatice şi a ascitei.

Tomografia computerizată (TC) reprezintă explorarea de elecţie pentru evaluarea tumorii şi aprecierea preoperatorie a rezecabilităţii. Examenul CT în secţiuni subţiri şi cu injectare i.v. de substanţă de contrast permite delimitarea tumorii şi poate evidenţia relaţiile acesteia cu artera şi cu vena mezenterică superioară (AMS, VMS), cu trunchiul celiac, cu vena portă, precum şi prezenţa metastazelor la distanţă. La 85% din tumorile indicate ca fiind rezecabile de către TC acest lucru se confirmă intraoperator [29].

Rezonanţa magnetică (RM) are o sensibilitate şi specificitate similară TC şi este indicată în cazul în care examenul CT nu este concludent.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) nu este o investigaţie folosită de rutină în diagnosticul CP potenţial rezecabil. Metoda este indicată la bolnavii icterici la care TC nu evidenţiază o tumoră cefalopancreatică, pentru a diferenţia litiaza coledociană de o obstrucţie malignă a CBP distale.

Ecoendoscopia este metoda cu cea mai înaltă acurateţe în decelarea leziunilor tumorale pancreatice chiar şi cu dimensiuni sub 3 cm care uneori nu pot fi decelate la computer tomografie sau rezonanţă magnetică. De asemenea, permite aprecierea gradului de invazie locoregională, decelarea tumorilor periampulare şi excluderea litiazei coledociene ca şi cauză a icterului [29].

Sensibilitatea metodei scade în pancreatita cronică sau acută. Astfel, o ecoendoscopie negativă la un pacient fără pancreatită cronică sau acută permite excluderea diagnosticului de tumoră pancreatică. Sensibilitatea metodei este cuprinsă între 85 şi 100% [32, 33], cu o specificitate între 80 şi 100%. Permite astfel depistarea neoplaziilor pancreatice în stadii incipiente, cu un raport crescut beneficiu cost.

Puncţia cu ac fin ghidată ecoendoscopic are o acurateţe de cca 80–90 % în diagnosticul cancerului pancreatic, iar metoda are un risc de diseminare extrapancreatică mult mai mic decât puncţia percutanată [34].

Rata complicaţiilor este foarte mică (1–2%– pancreatită, infecţie, sângerare, perforaţie, tromboză portală, coleperitoneu sau diseminare gastrică) [35].

Biopsia sau puncţia aspirativă percutanată cu ac fin ghidată TC reprezintă o metodă eficientă de confirmare histologică sau citologică a diagnosticului de CP. Posibilitatea însămânţării peritoneale în cursul acestei proceduri este doar teoretică. Deocamdată, metoda este rezervată pacienţilor înrolaţi în studii clinice care implică tratamente multimodale (radio-chimioterapie) preoperatorii, pentru care este important diagnosticul cert preterapeutic.

Angiografia nu mai este indicată de rutină ca urmare a apariţiei metodelor mai puţin invazive ca TC sau RM. în trecut era utilă pentru a preveni leziunile vasculare care se pot produce intraoperator în cazul anomaliilor arteriale (de exemplu, artera hepatică dreaptă cu origine în AMS) sau la pacienţii operaţi în antecedente, la care disecţia este mai dificilă.

Laparoscopia rămâne o investigaţie a cărei utilitate în diagnosticul şi stadializarea cancerului pancreatic este controversată. Majoritatea autorilor o recomandă în cazul tumorilor corporeo-caudale, datorită faptului că peste 50% din pacienţii cu CP cu această localizare, aparent rezecabil radical în urma investigaţiilor imagistice preoperatorii, prezintă în momentul laparotomiei leziuni care contraindică rezecţia. Prin efectuarea laparoscopiei de stadializare se evită la aceşti pacienţi o laparotomie inutilă, ţinând cont că majoritatea acestora pot beneficia de palierea simptomatologiei prin alte mijloace terapeutice. În cazul tumorilor cu localizare cefalică această atitudine este justificată numai la pacienţii icterici, care nu prezintă obstrucţie digestivă înaltă şi la care palierea simptomatologiei s-ar putea realiza prin mijloace endoscopice sau radiologice. La pacienţii care prezintă obstrucţie digestivă înaltă sau atunci când palierea icterului nu se poate realiza decât pe cale chirurgicală, laparoscopia este inutilă, ţinând cont de faptul că ea nu permite, de obicei, tratamentul paliativ, laparotomia fiind oricum necesară.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al *tumorilor de cap de pancreas* se face cu toate afecţiunile care pot determina apariţia icterului mecanic si/sau a sindromului de obstrucţie digestivă înaltă. Cele mai

frecvente afecţiuni de care trebuie diferenţiat CP cu localizare cefalică sunt:

- *tumorile regiunii ampulare*, *tumorile duodenale*, *tumorile coledocului terminal,*
- *adenopatiile compresive pe CBP,*
- *litiaza CBP,*
- *pancreatita cronica,*
- *oddita scleroasa*
- *paraziţii migraţi în CBP* (mai frecvent la copii).

În cazul *tumorilor pancreatice cu localizare corporeo-caudală* diagnosticul diferenţial se face în special cu:

- *pancreatita cronică*
- *neoplasmul gastric invaziv în plexul celiac.*

TRATAMENT

Tratamentul CP poate avea viza curativă, când are ca obiectiv creşterea supravieţuirii sau poate fi doar paliativ când se au în vedere combaterea unor simptome şi creşterea calităţii vieţii.

TRATAMENTUL CURATIV

Tratamentul CP este multimodal (chirurgical şi radio-chimioterapie), strategia terapeutică fiind stabilită prin colaborarea dintre chirurg, oncolog, radioterapeut şi chimioterapeut.

Tratamentul chirurgical

Reprezintă secvenţa terapeutică obligatorie în cadrul tratamentului multimodal cu viză curativă şi are ca obiectiv rezecţia tumorii cu limite oncologice în bloc cu staţiile de drenaj limfatic ale pancreasului (limfadenectomie regională) [36].

Rezecţiile pancreatice sunt indicate funcţie de localizarea şi extensia locoregională a tumorii, astfel în tumorile localizate la nivel cefalo-pancreatic se practică de elecţie duodenopancreatectomia cefalică tip Whipple (fără prezervarea pilorului) sau duodenopancreatectomia cefalică tip Traverso-Longmire (cu prezervarea pilorului), în localizările corporeo-caudale se impune practicarea unei splenopancreatectomii corporeo-caudale, iar în cazul tumorilor multicentrice este indicată pancreatectomia totală.

Contraindicaţiile absolute ale rezecţiei pancreatice sunt: metastazele la distanţă (hepatice, peritoneale, pulmonare, osoase), invazia vasculară: arterială (artera mezenterică superioară, artera hepatică comună, trunchi celiac), venoasă: invazia masivă a venei mezenterice superioare (întrucât rezecţia zonei invadate nu ar mai permite reconstrucţia venoasă), pacienţii taraţi şi ciroza hepatică cu ascită sau hipertensiune portală [1, 3, 36, 37].

Prezenţa metastazelor reduce semnificativ supravieţuirea pacienţilor cu CP indiferent de conduita terapeutică adoptată. Rezecţia pancreatică cu sau fără rezecţia metastazelor nu aduce o creştere a supravieţuirii faţă de cazurile nerezecate (nacao).

Dacă în cazul carcinomatozei peritoneale rezecţia pancreatică este contraindicată, nu există totuşi un consens privind abordarea terapeutică a pacienţilor cu CP şi citologie peritoneală pozitivă, dar fără determinări secundare peritoneale macroscopice [38].

În cazul invaziei arterei mezenterice superioare rezecţia pancreatică cu rezecţie arterială şi reconstrucţie nu este indicată fiind asociată cu o mortalitate postoperatorie ridicată 34% [38] şi nu aduce o creştere a supravieţuirii comparativ cu pacienţii la care nu se practică rezecţia.

Dacă în trecut vârsta înaintată reprezenta o contraindicaţie pentru rezecţia pancreatică studii recente arată că în cazurile selectate (fără tare asociate semnificative şi în centre cu volum mare de rezecţii pancreatice) DPC este o intervenţie sigură şi la pacienţii peste 70 de ani fiind asociată cu mortalitate, morbiditate şi supravieţuire similară pacienţilor rezecaţi cu vârste sub 70 de ani [39, 40].

Invazia venei porte nu reprezintă o contraindicaţie pentru rezecţie. Deşi în trecut rezecţia pancreatică cu rezecţie de venă portă era asociată cu o mortalitate şi morbiditate crescută, în prezent în centrele cu experienţă în chirurgia pancreatică, s-au obţinut valori ale mortalităţii, morbidităţii şi supravieţuirii la distanţă comparabile cu cele din rezecţiile pancreatice fără rezecţie vasculară [38]. Rezecţia de venă portă trebuie practicată numai în vederea obţinerii unei rezecţii R0 fiind dovedit faptul că supravieţuirea la distanţă după rezecţia pancreatică cu rezecţie de venă portă este semnificativ mai mare decât în cazurile nerezecate dar nu o depăşeşte pe cea obţinută după rezecţia pancreatică fără rezecţie vasculară [38, 41].

Metastazele în ganglionii limfatici deşi sunt prezente în cca 56 % din CP [42] nu contraindică rezecţia pancreatică. Incidenţa crescută a determinărilor ganglionare a determinat iniţial o abordare chirugicală mai agresivă recomandându-se rezecţia pancreatică cu limfadenectomie extensivă. Totuşi studiile recente [43, 44], arată că limfadenectomia extensivă este asociată cu o morbiditate postoperatorie ridicată şi nu pare să aducă o creştere semnficativă a supravieţuirii la distanţă comparativ cu rezecţia pancreatică cu evidare ganglionară standard. Prezenţa metastazelor la nivelul ganglionilor paraortici influenţează prognosticul, însă supravieţuirea la distanţă şi la aceşti pacienţi este semnificativ mai mare în măsura în care se obţine margine de rezecţie liberă de ţesut tumoral [38].

Rezultatele postoperatorii imediate şi la distanţă sunt influenţate major de volumul de rezecţii pancreatice practicate în fiecare centru de chirurgie. Îmbunătăţiri semnificative ale supravieţuirii la distanţă, scăderea mortalităţii şi morbidităţii postoperatorii chiar şi după rezecţii vasculare asociate s-au obţinut numai în centrele cu volum mare de rezecţii pancreatice, în care se practică cel puţin 11 rezecţii pancreatice pe an. [45, 46]. Centrele cu volum mic de rezecţii pancreatice (1 până la 5 cazuri pe an) obţin o mortalitate postoperatorie mult mai mare. Din acest motiv în ţările occidentale se încearcă crearea unor centre regionale de chirurgie cu volum de rezecţii pancreatice care să ofere bolnavilor cu CP şansa unui tratament eficient cu cât cât mai puţine riscuri şi o spitalizare cât mai scurtă [38].

A. TUMORI CEFALOPANCREATICE SAU ALE PROCESULUI UNCINAT

În tumorile cu aceasta localizare, singura intervenţie potenţial curativă este **duodenopancreatectomia cefalică** (DPC).

Primul care a efectuat o rezecţie a duodenului şi a primei porţiuni a pancreasului a fost Kausch, în 1912 (pentru un neoplasm periampular). Cu toate acestea, este meritul lui Whipple de a fi reuşit să impună această intervenţie chirurgicală ca standard terapeutic, realizând în 1940 prima rezecţie duodenopancreatică intr-un singur timp.

Duodenopancreatectomia este o intervenţie chirurgicală care în trecut era asociată cu o mortalitate şi morbiditate crescute. În prezent, datorită ameliorării tehnicii chirurgicale, a managementului perioperator precum şi a îngrijirilor în secţiile de terapie intensivă s-a înregistrat o scădere a indicilor acestor parametrii.

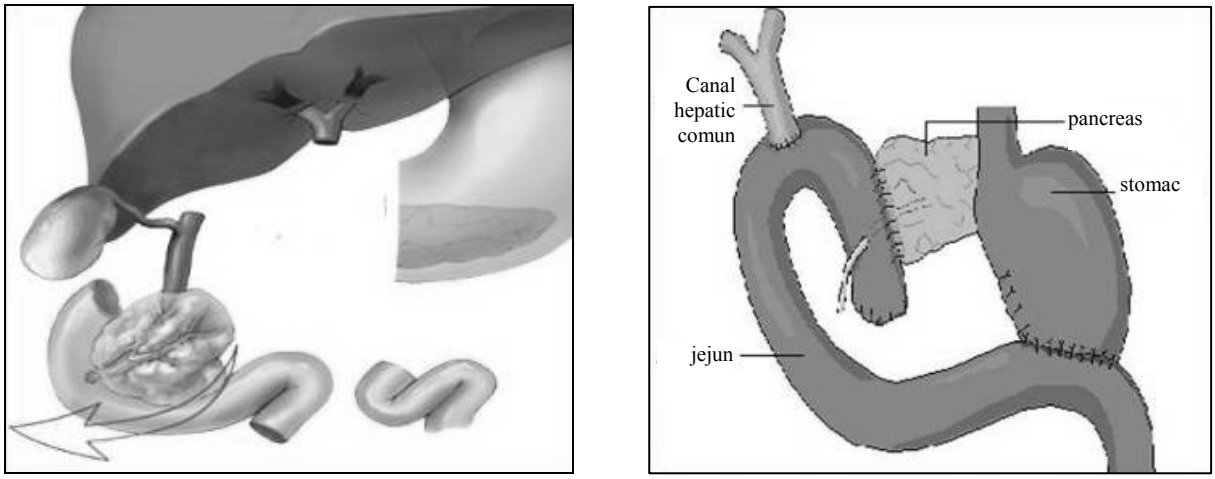
Rezecabilitatea se situează, în general, între 20–25%. Introducerea tehnicilor de **rezecţie extensivă**, de tipul DPC cu exereză tisulară largă şi rezecţia confluentului venos mezenterico-portal a determinat creşterea rezecabilităţii la 50% sau mai mult [47].

Rezecţii pancreatice standard în cancerul cefalopancreatic:

- **DPC WHIPPLE CU EVIDARE GANGLIONARĂ STANDARD (DPC W).** Este procedeul de referinţă în chirurgia radicală a CP cefalic. Intervenţia presupune ridicarea monobloc a capului pancreatic şi a lamei de ţesut pancreatic situată retroportal, a duodenului, porţiunii distale a stomacului, colecistului şi CBP distale [36]. Evidarea ganglionară standard presupune ridicarea grupurile ganglionare peripancreatice corespunzătoare staţiei I: ganglionii pancreatico-duodenali anteriori şi posteriori, ai ligamentului hepatoduodenal, arterei hepatice comune, venei porte şi mezenterice superioare [37].

Restabilirea continuităţii digestive, cel mai adesea se recurge la următoarea modalitate:

- efectuarea unei anastomoze pancreatico-jejunale fie cu întreaga tranşă pancreatică în maniera termino-terminală sau termino-laterală, sau anastomoza se poate efectua între Wirsung şi jejun în maniera termino-laterală protezată sau nu cu stent. De asemenea, se poate recurge la practicarea unei anastomoze între pancreas şi stomac, (pancreatico-gastroanastomoza), cu rezultate imediate şi la distanţă similare [48, 49].
- hepatico-jejunoanastomoza se efectuează pe ansa jejunală la circa 20–25 cm distal de pancreatico-jejunoanastomoză;
- anastomoza gastro-jejunală se efectuează la aproximativ 20 cm distal de cea bilio-digestivă.



a b

Figura 50.37. Duodenopancreatectomia tip Whipple (a) şi restabilirea continuităţii digestive după DPC Whipple (b).

- **DPC CU PREZERVARE DE PILOR** (*Traverso Longmire*) **(DPC-PP)** Propusă iniţial pentru tratamentul patologiei cefalopancreatice benigne şi a neoplasmelor periampulare incipiente, această variantă se impune în prezent din ce în ce mai mult şi în CP [36, 37, 50]. Din punct de vedere tehnic, diferă de DPC W prin conservarea antrului şi a pilorului împreună cu suportul neurovascular aferent, secţionarea duodenului făcându-se la circa 2–3 cm distal de pilor, iar reconstrucţia va consta într-o duodenojejunoanastomoză T-L. Prezervarea pilorului permite evacuarea fiziologică a conţinutului gastric cu efecte salutare asupra statusului nutriţional al pacientului. Criticii acestei metode [51] afirmă însă că eventualele beneficii ale prezervării pilorului asupra funcţiei digestive, dacă există, sunt minime şi ar fi contrabalansate de tulburările de evacuare gastrică, cu o frecvenţă mai ridicată la aceşti pacienţi în perioada postoperatorie precoce. Pe de altă parte există autori care consideră că această intervenţie poate compromite radicalitatea rezecţiei, în cazul CP ductal cefalic datorită proximităţii dintre tumoră şi bulbul duodenal, reducând acurateţea limfadenectomiei juxtapilorice. Cu toate acestea există studii de referinţă care nu arată diferenţe semnificative între DPC W şi DPC PP atât în ce priveşte numărul limfoganglionilor extirpaţi cât şi supravieţuirea la distanţă [52]. Date fiind aceste rezultate contradictorii prezervarea pilorului se considera inoportună în cazul tumorilor voluminoase, cu localizare cefalică antero-superioară sau cu invazie duodenală [36].

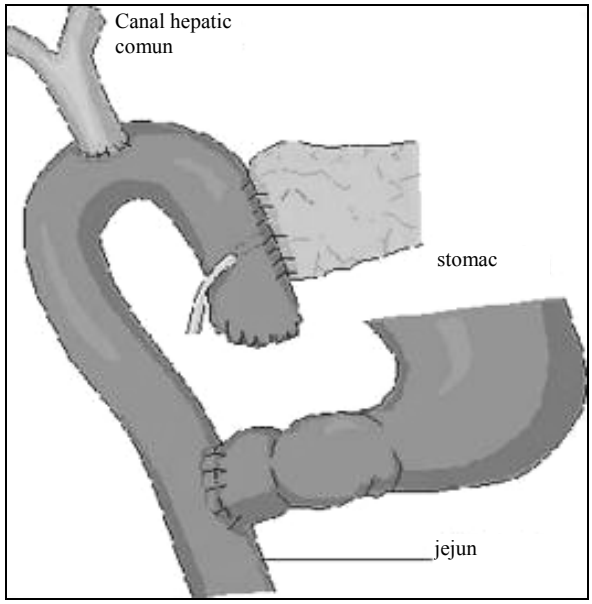


Figura 50.38. Restabilirea continuităţii digestive după DPC-PP.

- **DPC CU REZECŢIA CONFLUENTULUI VENOS MEZENTERICO-PORTAL (CVMP).** În trecut, semnul clasic de inoperabilitate era considerat a fi invazia venei porte. S-a demonstrat însă că aceasta

poate fi rezecată cu succes, atât în cazul invaziei laterale, cât şi în cazul invaziei circumferenţiare (fig. 50.39) cu morbiditate şi mortalitate postoperatorii reduse şi un beneficiu oncologic cert [33]. Practicarea rezecţiei CVMP se poate realiza fie de necesitate, fie deliberat. În primul caz este vorba de o recunoaştere intraoperatorie tardivă a invaziei venoase, după transecţia istmului pancreatic ceea ce obligă la finalizarea rezecţiei, unica modalitate de obţinere a radicalităţii fiind, ridicarea monobloc a segmentului venos invadat. Refacerea continuităţii venoase se realizează fie printr-o anastomoză termino-terminală, fie prin interpunere de grefon (fig. 50.42).

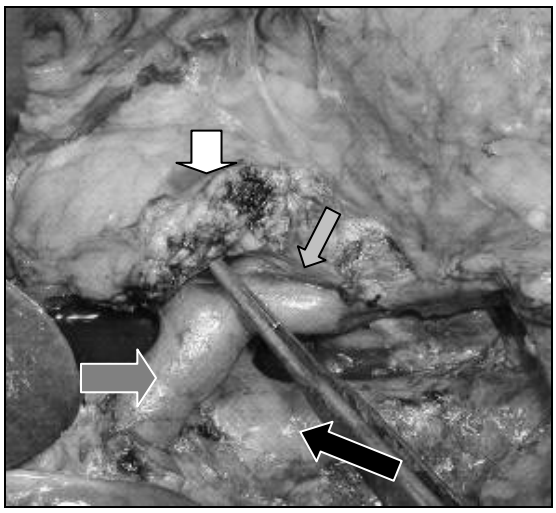


Figura 50.39. Aspect intraoperator după îndepărtarea piesei de duodenopancreatectomie cefalică (se observă vena cavă inferioară – săgeata subţire neagră, vena portă – săgeata groasă gri, vena mezenterică superioară – săgeata subţire gri şi bontul pancreatic – săgeata albă).

Figura 50.40. Invazie tumorală a confluentului mezenterico-portal.

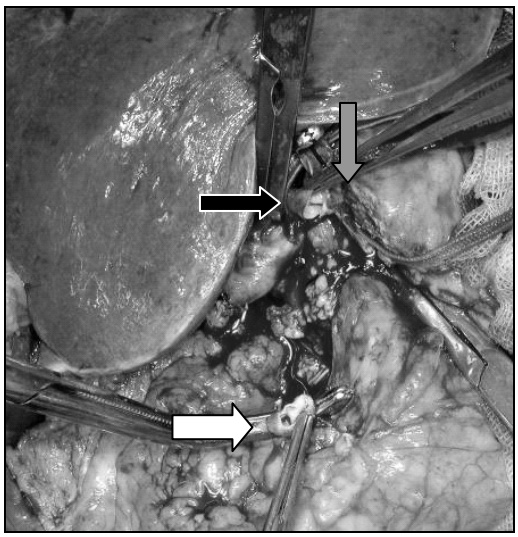


Figura 50.41. Rezecţia confluentului mezenterico-portal (după clamparea venei mezenterice inferioare-săgeata albă, a venei porte – săgeata neagră şi a venei splenice – săgeata gri).

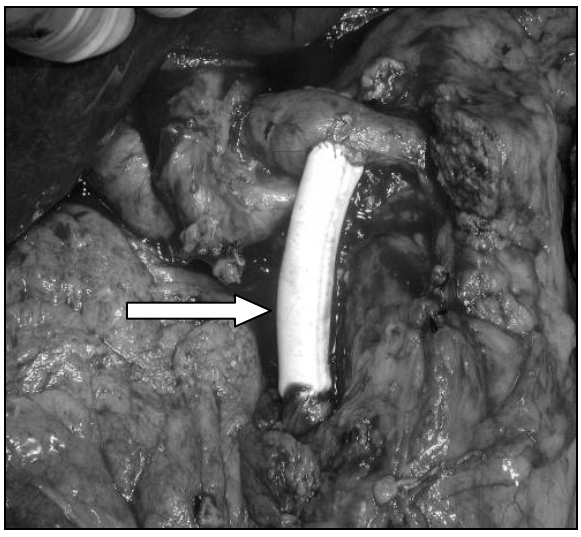


Figura 50.42. Interpoziţie de grefon de Goretex între vena mezenterică superioară şi confluentul spleno-portal.

Rezecția CVMP nu se practică de rutină în centrele de chirurgie din occident (3–41%) fiind rezervată pacienților care prezintă tumori cu invazie vasculară, la aceştia aducând un beneficiu oncologic cert (creşterea supraviețuirii) [54].

Nu aceeaşi situație se întâlneşte în Japonia, unde rezecția CVMP se practică la scară mult mai largă (58–88%), datorită unei atitudini terapeutice mai agresive [53, 54].

Rezecții pancreatice extinse în cancerul cefalopancreatic:

- **Dudenopancreatectomia cefalică cu limfadenectomie extensivă (DPC LEX).** Chiar şi în cazul tumorilor considerate incipiente, la peste 50% din pacienți se depistează factori de prognostic infaust: metastaze ganglionare, invazie perineurală [53]. Aceste date evidențiază tendința de diseminare rapidă a acestor tumori, dincolo de limitele anatomice ale unei DPC, înainte ca mijloacele diagnostice să fie operabile sau chirurgia standard să le mai poată eradica. Având în vedere ineficacitatea abordului terapeutic multimodal dorința de îmbunătățire a controlului chirurgical local a determinat, ca o măsură logică, extinderea ariei de rezecție. Partizanii chirurgiei extensive [55] susțin recurgerea de rutină la LEX, cu ridicarea în bloc cu pancreasul tumoral a țesutului neuro-limfo-celular retroperitoneal, de la hiatusul diafragmatic şi pediculul hepatic până la emergența arterei mezenterice inferioare, iar lateral incluzând ambele hiluri renale, cu scheletizarea circumferențială a trunchiului celiac şi AMS. Câmpul de limfodisecție include de asemenea ggl. aortico-cavi, mezenterici inferiori, hepatici comuni, splenici şi ai ligamentului hepatoduodenal [56]. Complicația de temut în cazul practicării limfodisecției extensive este diareea postoperatorie severă, uneori neresponsivă la măsurile terapeutice.

În prezent, există un consens general asupra faptului că DPC LEX nu determină creşterea mortalității şi morbidității față de DPC standard, aşa cum a demonstrat Lillemoe într-un studiu prospectiv randomizat [57]. Un singurul studiu multicentric prospectiv randomizat care a comparat DPC standard cu DPC LEX a demonstrat că în cazul pacienților cu metastaze ganglionare, DPC LEX determină o creştere semnificativă a supraviețuirii la distanță comparativ cu DPC standard [58].

- **Pancreatectomia subtotală (DPST)**. Din punct de vedere tehnic operația decurge similar DPC standard, cu particularitatea că *transecțiunea pancreatică se va realiza astfel încât pancreasul restant să fie limitat la ultimii 5 cm ai cozii*, obținând astfel margini largi de siguranță şi o evidare ggl mai completă, însă fără efectele metabolice severe ale pancreatectomiei totale (DPT) [59]. Metoda a fost adoptată de puțini chirurgi, datele insuficiente referitoare la rezultatele pe termen lung, fac imposibilă evaluarea exactă a impactului terapeutic al procedeului.
- **Duodenopancreatectomia totală.** Tehnica este identică cu DPC W, presupune în plus mobilizarea întregului pancreas care se va ridica în bloc cu splina, limfoganglionii peripancreatici, ai arterelor splenică, coronară, hepatică comună şi trunchiului celiac. Evident, timpul reconstructiv se simplifică. Indicațiile teoretice ale procedeului ar fi reprezentate de:
  - invazia de tranşă pancreatică restantă după DPC
  - localizarea tumorală corporeală sau corporeo-cefalică,
  - bont pancreatic foarte precar (ca alternativă la alte rezolvări)
  - multicentricitatea tumorală (3–38%).

Totuşi metoda rămâne foarte controversată şi în cazul acestor indicații întrucât este asociată cu o mortalitate crescută (38% – secundar abolirii complete a funcției pancreatice exo- şi endocrine, cu hipoglicemii letale) [60]. De asemenea, unele studii arată că în prezența invaziei de tranşă pancreatică există o mare probabilitate de invazie a marginilor de rezecție dincolo de limitele pancreasului, caz în care practicarea unei DPT nu se mai justifică [61].

- **Pancreatectomia regională (PR).** A fost propusă de Fortner în scopul creşterii rezecabilităţii tumorilor cefalopancreatice în stadii avansate şi presupune ridicarea în bloc a tumorii (prin DPT sau DPST) şi a ariei limfatice înconjurătoare, cu asigurarea unei margini de securitate de 4 cm [53]. Fortner a publicat experienţa sa pe 56 de cazuri de PR, fără a obţine însă o creştere a supravieţuirii la distanţă comparativ cu DPC W, ci o creştere a mortalităţii şi morbidităţii postoperatorii [60] în prezent PR este rar practicată în forma originală [62].

Decizia practicării unei duodenopancretectomii este dificil de luat chiar şi în cazul pacienţilor cu tumori pancreatice care preoperator întrunesc criterii de rezecabilitate [37].

Icterul asociat tumorilor cefalopancreatice determina o creştere a riscului de complicaţii postoperatorii (hemoragii postoperatorii), motiv pentru care se pune în discuţie oportunitatea efectuării în prealabil a unui drenaj biliar şi ulterior rezecţia tumorii. Acest protocol terapeutic nu este indicat de rutină, ci doar la pacienţii cu bilirubină peste 20 mg/dl sau la cei ce urmează a fi supuşi unor cure de chimioterapie sau radioterapie preoperatorie.

Decizia efectuării rezecţiei tumorilor pancreatice care preoperator întrunesc criterii de rezecabilitate se ia numai după explorarea intraoperatorie minuţioasă a întregii cavităţi peritoneale, care are drept scop stabilirea prezenţei sau absenţei metastazelor la distanţă şi a rezecabilităţii tumorii fără ţesut restant.

Intraoperator se explorează ficatul în vederea decelării metastazelor (inspecţie, palpare şi eventual ecografie intraoperatorie), ulterior întreaga cavitate peritoneală pentru decelarea unor eventuale determinări secundare peritoneale (inspecţie, palpare şi examen biopsic extemporaneu).

În absenţa metastazelor la distanţă se continuă cu explorarea tumorii pentru stabilirea rezecabilităţii fără ţesut restant. Pentru aceasta este necesară decolarea duodeno-pancreatică (manevra Kocher), cu expunerea venei cave inferioare, a venei renale, a venei porte, a venei mezenterice superioare şi a arterei mezenterice superioare.

Dacă toate criteriile de rezecabilitate sunt îndeplinite se poate recurge la o forma de rezecţie adaptată localizării şi extensiei tumorii.

Morbiditate, mortalitate, rezecabilitate, supravieţuire

Ultimele două decenii au adus progrese semnificative în chirurgia pancreatică majoră, cu reducerea semnificativă a mortalităţii şi morbidităţii, precum şi cu creşterea rezecabilităţii.

Morbiditatea postoperatorie rămâne crescută în cazul DPC variind între 31 şi 47 % în cele mai multe cazuri situându-se în jurul valorii de 40% [63–65]. Se constată totuşi o scădere a morbidităţii ce cel puţin 10% în ultimele decade.

Complicaţiile postoperatorii după DPC sunt: chirurgicale şi medicale.

Complicaţiile medicale survin cu o frecvenţă influenţată de vârsta şi tarele asociate şi sunt reprezentate de: hemoragia digestivă superioară, complicaţii cardiopulmonare, accident vascular cerebral, infecţia urinară, tromboza venoasă profundă şi embolia [65, 66].

Complicaţiile chirurgicale sunt: fistula pancreatică (cea mai frecventă complicaţie), fistula biliară, pancreatita, colangita, abcese intraabdominale, supuraţia de plagă.

Fistula pancreatică este complicaţia cea mai frecventă, un adevărat „călcâi al lui Achile" pentru DPC. Ea se datorează eşecului vindecării sau sigilării anastomozei pancreatico-enterale sau unei fistule la nivelul parenchimului pancreatic în afara zonei de anastomoză. Apare mai frecvent la pacienţii cu un pancreas moale, friabil (incidenţă de 20–30%) şi mai rar la cei cu leziuni de pancreatită cronică (pancreas dur) şi duct Wirsung dilatat unde nu depăşeşte 10% [38]. Tratamentul majorităţii fistulelor pancreatice este conservator şi constă în: menţinerea tuburilor de drenaj montate intraoperator sau drenaj percutanat sub ghidaj ecografic sau CT în cazul abceselor secundare fistulei pancreatice, administrarea de Octreotid şi uneori nutriţie parenterală totală. Există situaţii în care tratamentul conservator nu duce la vindecarea fistulei, aceasta complicându-se uneori cu hemoragii intraperitoneale masive ce necesită reintervenţia chirurgicală şi practicarea pancreatectomiei de totalizare.

În cazul fistulelor pancreatice persistente cu debit mare se poate practica refacerea anastomozei pancreaticojejunale pe ansă în Y à la Roux sau pancreatectomia de totalizare.

Mortalitatea postoperatorie a scăzut în ultimele doua decade de la 20% la valori sub 5%, cel mai frecvent fiind cuprinsă între 2 şi 3 % [63, 64, 67–69] în centrele cu volum mare de rezecţii pancreatice (>11 cazuri/an), dar poate atinge şi valori de 12–16% în centrele cu volum mic de rezecţii pancreatice(<2 cazuri/an) [67, 70]. Unele centre cu volum foarte mare de rezecţii pancreatice (>40 de cazuri /an) raportează o mortalitate postoperatorie de 0% [63, 65, 71] chiar şi după DPC cu rezecţie de venă portă.

Rata de rezecabilitate rămâne totuşi scăzută fiind cuprinsă între 15–20% [69, 71, 72] şi doar 10% beneficiază de rezecţie R0 [73, 74].

Supravieţuirea globală la 5 ani a pacienţilor cu CP este de sub 5%. În cazul celor ce beneficiază de rezecţii cu viză curativă supravieţuirea mediană este cuprinsă între 13 şi 20 de luni, iar cea la 5 ani de 10,5% până la 20% [75, 76] conform celor mai optimiste studii [71]. În cazurile nerezecabile supravieţuirea mediană nu depăşeşte 4–6 luni [71].

Factorii de prognostic favorabil sunt: [1, 69]

- rezecţia Ro,
- tumoră cu diametrul sub 3 cm
- pierdere sangvină intraoperatorie sub 500 ml [77]
- gradul de diferenţiere celulară ADK bine/moderat diferenţiat.

B. TUMORI ALE CORPULUI SAU COZII PANCREASULUI

Pentru tumorile cu această localizare intervenţia chirurgicală de elecţie este splenopancreatectomia corporeo-caudală.

Reprezentând cca 20% din CP, neoplasmele corporeo-caudale se caracterizează printr-un diagnostic în stadii avansate, în consecinţă doar o minoritate întrunesc condiţii de rezecabilitate. Contraindicaţiile de rezecţie sunt metastazele la distanţă, invazia trunchiului celiac sau a vaselor mezenterice superioare.

În prezent majoritatea autorilor consideră că invazia limitată a venei porte, a arterei sau venei splenice nu mai constituie o contraindicaţie pentru spleno-pancreatectomie.

După confirmarea (printr-o explorare minuţioasă a întregii cavităţi peritoneale) absenţei metastazelor şi a rezecabilităţii tumorii, se practică mobilizarea splinei şi a cozii pancreasului, urmată de ligatura vaselor splenice şi secţionarea parenchimului pancreatic.

Figura 50.43. Piesa de splenopancreatectomie corporeo-caudală pentru adenocarcinom pancreatic corporeo-caudal.

Rata morbidităţii este de cca 25%, a mortalităţii de 1,9%, supravieţuirea mediană variază între 7 şi 14 luni, iar supravieţuirea la 5 ani este de cel mult 15%, inferioare celor inregistrate după duodenopancreatectomia cefalică pentru CP cefalic [3, 69].

Tratamentul adjuvant (TA)

Cancerul de pancreas are un prognostic grav dată fiind supravieţuirea mediană scăzută de 13,3 luni şi o supravieţuire de 10,5% la 5 ani după rezecţii pancreatice cu viză curativă [75, 76]. Decesul pacienţilor operaţi pentru cancer pancreatic survine în 80% din cazuri datorită metastazelor [78].

În acest context se impune terapia adjuvantă după intervenţia chirurgicală.

Până în prezent nu s-a ajuns la un consens în privinţa eficacităţii chimio-radioterapiei postoperatorii şi nici în privinţa agentului chimioterapic cu cea mai crescută eficienţă.

Tipurile de radioterapie utilizate în terapia adjuvantă a CP sunt radioterapia externă preoperatorie şi postoperatorie. Dată fiind toxicitatea radioterapiei externe s-a încercat radioterapia intraoperatorie ţintită (IORT – *intraoperative radiotherapy*), care permite aplicarea unei doze mai mari de radiaţie într-o singură şedinţă, protejând ţesuturile adiacente tumorii. Eficacitatea acestei metode nu a fost demonstrată până în prezent, existând doar un studiu randomizat de mică amploare, care nu relevă nici un beneficiu în supravieţuire, atunci când compară pacienţii care urmează IORT cu cei la care se practică doar rezecţia chirurgicală [79].

În privinţa radiochimioterapiei postoperatorii există până în prezent două mari studii randomizate, care compară supravieţuirea la pacienţii care urmează radiochimioterapie postoperatorie cu cea a celor care urmează doar tratament chirurgical.

Klinkenbijl şi colaboratorii [80] au realizat un studiu (EORTC) între 1987 şi 1995 pe 218 pacienţi cu cancer pancreatic şi ampuloame vateriene şi au comparat supravieţuirea la cei care urmează chimioradioterapie postoperatorie cu 5 fluorouracil cu cea a celor ce beneficiază doar de tratament chirurgical. Nu s-a obţinut o diferenţă semnificativă statistic în supravieţuirea celor două grupuri, supravieţuirea mediană fiind de 24,5 luni pentru cei chimioradiotrataţi şi 19 luni pentru cei rezecaţi (p = 0,208).

Între 1994 şi 2000 s-a desfăşurat un alt studiu randomizat multicentric (*European Study for Pancreatic Cancer* – ESPAC 1) pe un lot de 541 de pacienţi, ce compară supravieţuirea la pacienţii chimoradiotrataţi cu 5 fluorouracil cu cea la pacienţii rezecaţi şi care relevă o supravieţuire mediană de 15,9 luni la cei cu rezecţie şi radiochimioterapie şi 17,9 luni la cei doar cu rezecţie (p = 0,05), demonstrând astfel ineficienţa radiochimioterapiei în creşterea supravieţuirii. [81].

În acelaşi studiu se compară supravieţuirea pacienţilor rezecaţi ce au urmat chimioterapie sistemică cu fluororuracil cu cea a celor ce nu au beneficiat de terapie adjuvantă. S-a observat creşterea supravieţuirii la pacienţii chimiotrataţi cu 5-fluorouracil – supravieţuire mediană 19,7 luni – faţă de 14 luni la cei fără chimioterapie (p = 0,0005). Această diferenţă de supravieţuire se menţine atât în cazul rezecţiilor R0 cât şi în cazul rezecţiilor R1. Rezultatele finale ale studiului ESPAC1 după o perioadă de urmărire de 47 luni [82] relevă în continuare un beneficiu în supravieţuirea pacienţilor chimiotrataţi cu 5-fluorouracil, cu o supravieţuire de 20,1 luni pentru pacienţii rezecaţi chimiotrataţi comparativ cu 15,5 luni la cei doar rezecaţi (p = 0,009). Factorii prognostici cu impact asupra supravieţuirii au fost diferenţierea tumorală, prezenţa metastazelor în ganglionii limfatici şi diametrul tumoral peste 2 cm.

Chimioterapicele active în cancerul pancreatic sunt 5-Fluorouracilul şi Gemcitabina. Până în prezent nu există un studiu randomizat de amploare care să demonstreze superioritatea unuia faţă de celălalt.

De aceea, în anul 2000 a început un studiu randominzat multicentric ESPAC 3 în ce a înrolat peste 1300 de pacienţi cu CP şi şi-a propus să demonstreze care este cel mai eficient chimioterapic în tratamenul adjuvant al cancerului pancreatic, comparând supravieţuirea pacienţilor rezecaţi care urmează chimioterapie cu 5-fluorouracil, respectiv gemcitabină. Rezultatele acestui studiu nu au fost încă publicate.

Chimioterapia regională, lipsită de efectele adeverse ale chimioterapiei sistemice, pare să aducă un beneficiu în supravieţuirea pacienţilor cu CP [83] însă în lipsa unor studii randomizate pe această temă nu s-a impus ca metodă terapeutică de rutină.

Radio-chimioterapia neoadjuvantă, preoperatorie este indicată la pacienţii cu diagnostic preoperator cert de cancer pancreatic şi care care prezintă tumori la limita rezecabilităţii.

Criteriile imagistice elaborate de Institutul MD Anderson pentru încadrarea unei tumori la limita rezecabilităţii sunt: invazia laterală sau semicircumferenţială a arterei mezenterice superioare, invazia pe un segment scurt al arterei hepatice comune la nivelul originii arterei gastroduodenale şi invazia pe un segment scurt a venei mezenterice superioare care permite reconstrucţia.

Tratamentul neoadjuvant poate determina *downstaging*-ul tumoral şi preveni diseminarea

tumorală intraoperatorie. Unii autori au raportat cazuri de cancere pancreatice inițial nerezecabile, care au fost convertite la un stadiu rezecabil în urma aplicării (radio-) chimioterapiei, Gemcitabina fiind chimioterapicul care oferă cele mai promițătoare rezultate în prezent, în aceste cazuri [84].

TRATAMENTUL PALIATIV

Tratamentul paliativ este indicat la pacienții la care o rezecție cu viză curativă nu este posibilă sau este contraindicată datorită prezenței metastazelor la distanță, invaziei locoregionale masive a tumorii, vârstnici sau tarați.

Obiectivele tratamentului paliativ sunt ameliorarea simptomatologiei şi creşterea calității vieții, de preferat prin mijloace non-chirurgicale.

În situația în care intraoperator se stabileşte nerezecabilitatea tumorii se va recurge la mijloace chirurgicale de paliere a simptomatologiei.

Tratamentul paliativ medical

Chimioterapia paliativă

Agentul chimioterapic cel mai utilizat în tratamentul CP avansat este gemcitabina. Poate fi utilizat singur sau în asociere cu alte chimioterapice precum oxaliplatin şi 5-fluorouracil [85, 86]. Studii randomizate au arătat beneficiul în supraviețuirea şi calitatea vieții pacienților cu CP avansat care au beneficiat de tratament cu gemcitabină [87]. Supraviețuirea mediană a pacienților care au beneficiat de chimioterapie paliativă cu gemcitabină a fost între 5,65 luni şi 6,9 luni față de 4,41 la cei care au beneficiat de chimioterapie paliativă cu 5-fluorouracil. Supraviețuirea comparativă la 1 an a fost de 18% la cei la care s-a administrat gemcitabina față de 2% la cei la care s-a administrat 5 fluorouracil, demonstrând astfel eficacitatea superioară a gemcitabinei [87]. Mai sunt utilizati în asociere cu gemcitabina irinotecanul, oxaliplatin şi epirubicina.

S-a demonstrat creşterea supraviețuirii pacienților la care gemcitabina s-a asociat cu 5-fluorouracil administrat oral (capecitabina). Supraviețuirea comparativă la 1 an a pacienților ce au beneficiat de chimioterapie paliativă cu gemcitabină şi capecitabină a fost de 26 %, comparativ cu 19 % la cei ce au beneficiat de tratament paliativ doar cu gemcitabină conform rezultatelor unui studiu efectuat în Marea Britanie [88].

Rezultate promițătoare s-au obținut şi în chimioterapia paliativă cu gemcitabină şi cisplatin – supraviețuire mediană de 6,9 până la 7,5 luni [89, 90] față de 4,6 până la 6 luni în cazul chimioterapiei doar cu gemcitabină.

Agenții terapeutici noi folosiți în tratamentul cancerului pancreatic avansat sunt anticorpii monoclonali antireceptori EGF (factori de creştere epidermali) – cetuximab, inhibitor al tirozinkinazei – erlotinib şi anticorpi monoclonali anti factori de crestere endoteliali vasculari (VEGF) – bevacizumab. Până în prezent a fost demonstrată eficacitatea combinației gemcitabină cu erlotimib, care determină o creştere semnificativă a supraviețuirii [91]. Utilizarea acestor agenți este limitată din cauza costurilor crescute pe care le implică.

Studiile randomizate publicate până în prezent recomandă utilizarea combinației gemcitabină cu capecitabină sau erlotimib ca tratament de primă intenție în cancerul pancreatic avansat [88, 91].

Radio-chimioterapia

Este utilizată şi ca tratament paliativ la pacienții cu tumori pancreatice care nu pot fi rezecate radical datorită bolii avansate local sau metastazelor la distanță.

Radioterapia paliativă

În ceea ce priveşte radioterapia paliativă, se speră în obținerea unor supraviețuiri mai îndelungate prin adăugarea brahiterapiei (radioterapie locală ghidată prin catetere introduse intraoperator) la regimurile radio-chimioterapice uzuale.

Tratamentul paliativ intervențional diferă în funcție de localizarea tumorii şi simptomatologie.

Tumorile cu dezvoltare cefalopancreatică pot determina obstrucția coledocului distal şi a canalului Wirsung cu dilatația sa şi a sistemului canalar pancreatic ceea ce are ca şi corespondent clinic icterul şi, respectiv, durerea, iar în cazul tumorilor ce invadează duodenul se produce sindromul de stenoză digestivă înaltă. Metodele de paliație se adresează combaterii acestor simptome la pacienți cu CP nerezecabil.

Metodele de paliaţie ale **obstrucţiei biliare** pot fi non-chirurgicale şi chirurgicale.

Metodele non-chirurgicale includ drenajul biliar percutanat transhepatic sub ghidaj ecografic şi montarea endoscopica a unui stent la nivelul zonei de obstrucţie tumorală.

Drenajul percutanat transhepatic constă în introducerea, sub ghidaj ecografic, a unui cateter în căile biliare intrahepatice, care ulterior va fi „impins" în CBP, dincolo de nivelul obstrucţiei, capătul sau distal fiind poziţionat în duoden. Principalele complicaţii sunt hemobilia şi colmatarea stentului.

Montarea endoscopică a unui stent la nivelul zonei de obstrucţie tumorală presupune introducerea unui stent din material plastic sau metalic în CBP (a cărui porţiune proximală este plasată cranial faţă de nivelul obstacolului, iar cea distală se situează la nivelul duodenului). În acest mod se asigură scurgerea bilei în duoden şi dispariţia icterului, precum şi a repercusiunilor sale. Principalul inconvenient este reprezentat de colmatarea stentului, motiv pentru care unii endoscopişti recomandă înlocuirea acestuia la un interval de 3–6 luni. Acest inconvenient este mai rar semnalat în cazul utilizării stenturilor metalice expandabile, care în plus nici nu vor „migra" din locul în care au fost poziţionate (după introducerea endoscopică se «încastrează» în peretele CBP).

Rata de succes a acestor metode non-chirurgicale de drenaj biliar este de aproximativ 90 – 95%, iar morbiditatea şi mortalitatea sunt mai mici decât în cazul drenajului chirurgical [55].

Metodele chirurgicale de paliaţie a obstrucţiei biliare sunt indicate în cazul ineficienţei paliaţiei non-chirurgicale sau când intraoperator se constată nerezecabilitatea tumorii.

Pentru decomprimarea căilor biliare se poate realiza fie un drenaj biliar intern prin efectuarea unei anastomoze bilio-digestive (hepatico-jejuno-anastomoza, coledoco-duodenoanastomoza sau colecisto-jejunoanastomoza) fie un drenaj biliar extern (cateter în căile biliare principale sau colecistostoma).

Palierea **stenozei digestive înalte** se realizează prin metode chirurgicale şi, de curând, endoscopice.

Se impune practicarea unei derivaţii digestive interne printr-o gastro-jejunoanastomoză (de obicei transmezocolică posterioară).

Recent s-a practicat palierea stenozei duodenale prin plasarea endoscopică a unei endoproteze metalice expandabile în duoden, la nivelul zonei de invazie/compresie tumorală. Pentru a stabili indicaţiile, eficienţa şi siguranţa acestei metode terapeutice sunt necesare studii pe un număr mai mare de pacienţi.

Paliaţia **durerii** din tumorile cefalopancreatice poate fi realizată prin tratament medical **(**analgeticele uzuale) sau prin alcoolizarea plexului celiac.

Tumorile corporeo-caudale determină prin invazia plexului celiac durerea caracteristică, rezistentă atât la medicaţia analgetică uzuală, cât şi la analgeticele opioide.

Metodele de paliaţie a durerii includ fie alcoolizarea plexului celiac (splanhnicectomie chimică) intraoperator sau percutanat (ghidată ecografic sau tomografic) fie splanhnicectomia toracoscopică (mai eficientă şi cu efect mai durabil). De obicei, splanhnicectomia toracoscopică efectuată pe stânga este suficientă pentru controlul eficient al simptomatologiei, în majoritatea cazurilor nefiind necesară completarea intervenţiei cu splanhnicectomia dreaptă [92].

Cancerul pancreasului exocrin rămâne o boală cu prognostic grav a cărei etiopatogenie este puţin cunoscută, cu o supravieţuire scăzută chiar şi în cazurile care beneficiază de rezecţii R0, pe de o parte datorită absenţei simptomatologiei în stadiile incipiente când boala nu e sistemică, iar pe de altă parte datorită răspunsului slab la terapiile adjuvante utilizate până în prezent.

BIBLIOGRAFIE

1. Steer ML. Exocrine Pancreas. In: Sabiston, editor. Sabiston Textbook of Surgery. Saunders, 2004: 1667-1674.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures Atlanta. 1999. Ref Type: Report.
3. Reber HA. Tumors of the pancreas. In: Schwartz, editor. Principles of Surgery. New York: McGraw-Hill, 1994: 1421-1432.
4. Howe GR, Jain M, Burch JD, Miller AB. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population based case-control study in Toronto,Canada. Int J Cancer 1991; 47:323-328.
5. Howe GR. Trends in cancer incidence and mortality . Cold SpringHarbor Laboratory Press 1994;139-158.

6. Pasquali C, Sperti C, Filiponi C, Pedrazoli S. Epidemiology of pancreatic cancer in north-east Italy. Study on incidence (1990–1992), hospital stay and survival. Digestion 1998; 59:213.
7. Dragomirescu C, Litescu M, Iorgulescu R. Patologia chirurgicala a pancreasului. In: Angelescu N, editor. Tratat de patologie chirurgicală. Bucureşti: Ed Medicală, 2002: 2025-2043.
8. Hellman S, Rosenberg SA. Pancreatic cancer. In: DeVita VT, editor. Cancer: principles and practice of oncology. JB Lippincott, 1993: 849-882.
9. Fernandez E, L, Vecchia C, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers 1996; 5:23-27.
10. Moller H, Mellemgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. Eur J Cancer 1994; 30:344-350.
11. Friedman GD, van den Eeden SK. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. Int J Epidemiol 1993; 22:30-37.
12. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. JAMA 1995; 273:1605-9.
13. Lal G, Liu G, Schmocker B. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germline p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. Cancer Res 2000; 60:409-416.
14. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. Pancreas 1991; 6:127-131.
15. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP. Increased risk of pancreatic cancer in melanomaprone kindreds with p16INK4 mutations. N Engl JMed 1995; 333:970-974.
16. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR. Increased risk of cancer in the Peutz -Jeghers syndrome. N EnglJ Med 1987; 316:1511-4.
17. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 1992; 104:1535-49.
18. Lerch MM, Ellis I, Whitcomb DC. Maternal inheritance pattern of hereditary pancreatitis in patients with pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999; 91:723-724.
19. Earl J, Risk J, Kemp SJ, McFaul C, Neoptolemos JP, Greenhalf W. Evaluation of the 4q32-34 locus in European familial pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers 2006; 10:1948-1955.
20. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. Cell 1988; 53(4):549-554.
21. Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, van Weering DH, Allison DC, Goodman SN *et al*. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. Am J Pathol 1993; 143(2):545-554.
22. Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, Hahn SA, Panzer S, Zahurak M *et al*. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. Cancer Res 1997; 57(9):1731-1734.
23. Sherr CJ. Principles of tumor suppression. Cell 2004; 116(2):235-246.
24. Hingorani SR, Wang L, Multani AS, Combs C, Deramaudt TB, Hruban RH *et al*. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. Cancer Cell 2005; 7(5):469-483.
25. Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, Redston MS, Schutte M, Seymour AB *et al*. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. Nat Genet 1994; 8(1):27-32.
26. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2000; 6(8):2969-2972.
27. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. Nat Rev Cancer 2003; 3(11):807-821.
28. Ozawa F, Friess H, Tempia-Caliera A, Kleeff J, Buchler MW. Growth factors and their receptors in pancreatic cancer. Teratog Carcinog Mutagen 2001; 21(1):27-44.
29. Bouvet M, Binmoeller KF, Moosa AR. Diagnosis of Adenocarcinoma of the Pancreas. In: Cameron JL, editor. Pancreatic Cancer . London: BC DECKER, 2001.
30. Drapiewski JF. Carcinoma of the pancreas: a study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance. Am J Clin Pathol 1944; 14:549-556.
31. Abraham SC, Wu TT, Klmstra DS, Finn LS, Lee JH, Yeo CJ *et al*. Distinctive molecular genetic alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis-associated pancreatoblastomas: frequent alterations in the APC/beta-catenin pathway and chromosome 11p. Am J Pathol 2001 Nov;159(5):1619-27 2001; 159(6):1619-27.
32. Akahoshi K, Chijiiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M *et al*. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. Br J Radiol 1998; 71(845):492-496.
33. Baron PL, Aabakken LE, Cole DJ, LeVeen MB, Baron LF, Daniel DM *et al*. Differentiation of benign from malignant pancreatic masses by endoscopic ultrasound. Ann Surg Oncol 1997; 4(8):639-643.
34. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. Gastrointest Endosc 2001; 53(7):722-727.
35. Erickson RA. EUS-guided FNA. Gastrointest Endosc 2004; 60(2):267-279.
36. Ionescu M, Stroescu C, Ciurea S, Dragnea A, Dumitrascu T, Tanase AM *et al.* Valoarea rezecţiei în cancerul pancreatic: analiza unei experienţe de 180 de cazuri in 10 ani. Chirurgia 2004; 99:211-220.
37. Popescu I, Ciurea S, Sabau D. Duodenopancreatectomia cefalică. Enciclopedia de Chirurgie 2005; 1(1):1-10.
38. Akimasa Nakao. Pancreatic Cancer: indications for resection. In: HG Beger, MW Buchler, JP Neoptolemos,

AL Warshaw, editors. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. Wiley-Blackwell, 2008: 689-695.
39. Martin A, M.Makary, J.Winter, J.Cameron, K.Campbell, D.Chang *et al*. Pancreaticoduodenectomy in the Very Elderly. Journal of Gastrointestinal Surgery 2005; 10(3):347-356.
40. Stroescu C, Ivanov B, Dragnea A, Dumitrascu T, Ionescu M, Popescu I. [Pancreaticoduodenectomy in elderly patients--a safe operation?]. Chirurgia (Bucur) 2008; 103(3):275-282.
41. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Inoue S, Takagi H. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. Surgery 1995; 117(1):50-55.
42. Delcore R, Rodriguez FJ, Forster J, Hermreck AS, Thomas JH. Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. Am J Surg 1996; 172(5):463-468.
43. Sakai M, Nakao A, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Kodera Y *et al*. Para-aortic lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas. Surgery 2005; 137(6):606-611.
44. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 2007; 94(3):265-273.
45. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. Ann Surg 1995; 221(1):43-49.
46. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR *et al*. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. Ann Surg 2000; 232(6):786-795.
47. Takada T. Surgery for carcinoma of the pancreas in Japan. Digestion 1999; 60:114-119.
48. Ishikawa O, Ohigashi H, Eguchi H, Yokoyama S, Yamada T, Takachi K *et al*. Long-term follow-up of glucose tolerance function after pancreaticoduodenectomy: comparison between pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy. Surgery 2004; 136(3):617-623.
49. Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H *et al*. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. Am J Surg 2007; 193(2):171-183.
50. Wagner M, Friess H, Buchler M. Conservative versus radical resections of pancreas. In: Blackwell S, editor. Pancreatic cancer. 1996: 248-270.
51. Mosca F, Giulianotti PC. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus preserving-versus Whipple pancreatoduodenectomy. Surgery 1997; 44:1536-40.
52. Beger HG, Buchler MW, Friess H. Chirurgische Ergebnisse und indikation zu adjuvanten masnahmen beim Pankreaskazinom. Chirurg 1994; 65:246-253.
53. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving portal vein. Ann Surg 1992; 215:231-236.
54. Nakagohri T, noshita T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S. Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. Am J Surg 2003; 186:149-153.
55. Watanapa P, Williamson R. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past twe decades [review]. Br J Surg 1992; 79:8.
56. Imaizumi T, Hanyu F, Haranda N. Extended radical Whipple resection for cancer of the pancreatic head: operative procedures and results. Dig Surg 1998; 15:299-307.
57. Lillemoe KD. Primary duodenal adenocarcinoma: role for aggressive resection. J Am Coll Surg 1996; 183(2):155-156.
58. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Dig Surg 1999; 16:337-345.
59. Manabe T, Ohshio G, Baba N. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. Cancer 1989; 64:1132-1137.
60. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections Whiteout operative mortality. Ann Surg 1990; 211:447-458.
61. Karpoff HM, Klimstra DS, Conlon KC. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg 136(1):44-7 2001; 1(136):44-77.
62. Fortner JG, Klimstra DS, Senie RT, Maclean BJ. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy. Ann Surg 1996; 223(2):147-153.
63. Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. Br J Surg 2000; 87(7):883-889.
64. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA *et al*. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. Arch Surg 2004; 139(7):718-725.
65. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA *et al*. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000; 4(6):567-579.
66. Pellegrini CA, Heck CF, Raper P, Way LW. An analysis of the reduced morbidity and mortality rates after pancreatoduodenectomy. Archives of Surgery 1989; 124:778-781.
67. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. Arch Surg 2001; 136(4):391-398.
68. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, Ross WA, Fukami N, Wolff RA *et al*. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. J Gastrointest Surg 2005; 9(8):1094-1104.
69. Sohn TA, Yeo C, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA *et al*. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000; 4(6):567-79.

70. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. JAMA 1998; 280(20):1747-1751.
71. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg 2006; 244(1):10-15.
72. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg 2004; 91(5):586-594.
73. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer: recent controversies and current practice. Gastroenterology 2005; 128(6):1626-1641.
74. Schneider G, Siveke JT, Eckel F, Schmid RM. Pancreatic cancer: basic and clinical aspects. Gastroenterology 2005; 128(6):1606-1625.
75. Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). Cancer Causes Control 2006; 17(4):403-409.
76. Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. Br J Surg 2004; 91(11):1410-1427.
77. Park SJ, Kim SW, Jang JY, Lee KU, Park YH. Intraoperative transfusion: is it a real prognostic factor of periampullary cancer following pancreatoduodenectomy? World J Surg 2002; 26(4):487-492.
78. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. J Gastrointest Surg 2006; 10(4):511-518.
79. Sindelar WF, Kinsella TJ. Studies of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the pancreas. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4:226-230.
80. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH *et al*. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 1999; 230(6):776-782.
81. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P *et al*. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. Ann Surg 2001; 234(6):758-768.
82. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H *et al*. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350(12):1200-1210.
83. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Sasaki Y, Kameyama M, Nakamori S *et al*. Regional chemotherapy to prevent hepatic metastasis after resection of pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997; 44(18):1541-1546.
84. Raut CP, Evans DB, Crane CH, Pisters PW, Wolff RA. Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer. Surg Oncol Clin N Am 2004; 13(4):639-61, ix.
85. Cascinu S, Frontini L, Labianca R, Catalano V, Barni S, Graiff C *et al*. A combination of a fixed dose rate infusion of gemcitabine associated to a bolus 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Ann Oncol 2000; 11(10):1309-1311.
86. Louvet C, Andre T, Lledo G, Hammel P, Bleiberg H, Bouleuc C *et al*. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. J Clin Oncol 2002; 20(6):1512-1518.
87. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR *et al*. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15(6):2403-2413.
88. Sultana A, Tudur SC, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. Br J Cancer 2008; 99(1):6-13.
89. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G *et al*. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. Cancer 2002; 94(4):902-910.
90. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, Cha SS, Sargent DJ, Moore DF *et al*. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. Ann Oncol 2003; 14(4):580-585.
91. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S *et al*. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007; 25(15):1960-1966.
92. Tomulescu V, Grigoroiu M, Stanescu C, Kosa A, Merlusca G, Vasilescu C *et al*. [Thoracoscopic splanchnicectomy--a method of pain palliation in non-resectable pancreatic cancer and chronic pancreatitis]. Chirurgia (Bucur) 2005; 100(6):535-540.

F. CHIRURGIA LAPAROSCOPICĂ A PANCREASULUI

ADRIAN MIRON, VALENTIN CALU

Debutul chirurgiei laparoscopice a pancreasului se situează la începutul anilor ’90. Prima duodenopancreatectomie laparoscopică a fost realizată de Gagner în 1992 la Spitalul Hotel Dieu din Montreal pentru o afecțiune benignă la o femeie de 33 de ani şi a fost urmată de alte două intervenții pentru afecțiuni maligne. Cu toate acestea, în anii următori, laparoscopia nu s-a impus ca alternativă la chirurgia clasică în patologia pancreatică, aşa cum s-a întâmplat în alte domenii. Practic, toate procedeele chirurgiei pancreatice au fost executate şi pe cale laparoscopică, dar lipsa unui număr mare de cazuri face imposibilă în prezent o analiză pertinentă, care să stabilească în mod precis avantajele şi dezavantajele. Beneficiile generale ale laparoscopiei, arhicunoscute deja (microtraumatism parietal, durată de spitalizare scurtă, reluare rapidă a activității, estetică etc.) sunt contrabalansate de dificultățile tehnice, care impun o echipă chirurgicală foarte specializată şi un instrumentar costisitor. Pe de altă parte, conceptul general de miniinvazivitate, atribut esențial al laparoscopiei îşi are aplicabilitatea lui şi în chirurgia pancreatică, mai ales în pancreatita acută complicată, unde abordul laparoscopic, inclusiv colecistectomia în pancreatitele biliare, reduce riscul complicațiilor pulmonare [1–3]. Alte studii au demonstrat, de asemenea, că reacția generală imunologică, metabolică sau hormonală este mai puțin severă după chirurgia laparoscopică în comparație cu cea clasică [4–6].

Principalele intervenții laparoscopice care se adresează patologiei pancreatice pot fi grupate în următoarele categorii:

- Laparoscopie exploratorie şi diagnostică în cancerul de pancreas
- Pancreatită acută
- Drenajul chistelor şi pseudochistelor de pancreas
- Rezecții pancreatice – duodenopancreatectomia şi pancreatectomia distală
- Intervenții cu scop paleativ.

PARTICULARITĂȚI ANATOMICE

Practica laparoscopică a arătat că anumite organe sau regiuni anatomice ale cavității peritoneale sau ale spațiului extraperitoneal pot fi mai bine explorate, şi deci operate, în această manieră decât în chirurgia deschisă. Se poate vorbi astfel despre o anatomie chirurgicală laparoscopică diferită de cea cu care am fost obişnuiți în chirurgia deschisă. Când spunem aceasta nu ne referim numai la handicapul binecunoscut al absenței celei de-a treia dimensiuni, ci şi la posibilitatea nou apărută de a explora un organ din unghiuri diferite, în zone greu accesibile, cu luminozitate adaptabilă şi beneficiind de mărirea imaginii. Exemplul cel mai elocvent îl reprezintă chirurgia bolii de reflux gastro-esofagian în care intervenția laparoscopică este mai uşor de realizat decît în chirurgia deschisă. Din nefericire situația nu este similară pentru chirurgia pancreatică, unde anatomia este un factor restrictiv pentru abordul laparoscopic. Pancreasul este un organ secundar retroperitoneal situat în etajul abdominal superior, posterior de stomac, colonul transvers şi bursa omentală. Din acest motiv, el nu apare de la început în câmpul laparoscopic. Explorarea pancreasului se face de obicei cu telescopul oblic de 30° sau 45° introdus supraombilical, pacientul fiind poziționat cu membrele inferioare depărtate şi chirurgul în poziție centrală. Corpul şi coada pancreasului pot fi explorate relativ uşor prin ligamentul gastrocolic, care este deschis cu electrocauterul, manevra fiind uşurată de ridicarea cranială a stomacului. Explorarea feței anterioare poate fi ameliorată incluzând şi regiunea cefalică prin

deschiderea largă a ligamentului gastro-colic sau folosirea unor telescoape angulare. Decolarea duodeno-pancreatică se poate realiza fără mari dificultăți folosind instrumentar obişnuit şi permițând astfel o explorare parțială a regiunii cefalice. În unele cazuri şi în funcție de situația anatomică, corpul şi coada pancreasului pot fi explorate la nivelul feței anterioare prin omentul mic, manevra fiind uşoară şi fără sângerare. Trebuie subliniat însă că explorarea completă a întregului organ este, dacă nu imposibilă, oricum foarte dificilă şi rezervată unor chirurgi cu mare experiență laparoscopică.

Pancreasul, fiind un organ parenchimatos, impune pentru un bilanț lezional complet palparea ca manevră exploratorie esențială. În absența ei, cu excepția tehnicilor „*hand assisted laparoscopy*", ecografia laparoscopică poate compensa deficitul, uneori cu rezultate net superioare în localizarea unor tumori sau formațiuni chistice.

LAPAROSCOPIE EXPLORATORIE ŞI DIAGNOSTICĂ ÎN CANCERUL DE PANCREAS

Prima laparoscopie exploratorie poate fi atribuită lui Bernheim în 1911, care printr-o explorare minim invazivă a putut constata metastaze hepatice nedetectabile preoperator la un pacient cu cancer de pancreas, el afirmând că această nouă tehnică „organoscopică" ar putea salva aceşti pacienți de o laparotomie inutilă. Laparoscopia diagnostică pentru detectarea metastazelor hepatice şi biopsie la pacienții cu cancer pancreatic este utilizată încă din 1960, însă primele studii au fost publicate în 1978 de Cuschieri *et al*. [7], deschizând astfel drumul pentru numeroase publicații despre rolul laparoscopiei exploratorii în cancerul de pancreas.

În era modernă a imagisticii ultraperformante, folosirea de rutină a laparoscopiei pentru evaluarea malignităților periampulare non-pancreatice a fost pusă la îndoială, în timp ce laparoscopia diagnostică poate scuti aproximativ o cincime din pacienții cu cancer pancreatic de o laparotomie inutilă, dovedindu-şi astfel eficacitatea [8].

În timp ce este în general agreat că primul pas în algoritmul de diagnosticare al cancerului de pancreas ar trebui să implice modalitățile diagnostice noninvazive, se dezbate încă dacă laparoscopia exploratorie trebuie utilizată de rutină, selectiv sau deloc la pacienții la care se suspicionează în urma investigațiilor preoperatorii un cancer pancreatic nerezecabil.

În ciuda dezvoltării tehnologice în domeniul imagisticii studii recente continuă să arate o mare incidență (20–57%) de nerezecabilitate găsită intraoperator. Tumorile metastatice mici şi invazia vaselor retroperitoneale, care face imposibilă rezecția curativă, sunt motivele principale pentru eşecul imagisticii noninvazive în predicția rezecabilității. Rolul laparoscopiei diagnostice, certificat de numeroase studii, constă tocmai în identificarea acestor pacienți, prevenind astfel laparotomiile inutile.

Laparoscopia diagnostică poate fi efectuată cu succes la majoritatea pacienților şi este asociată cu morbiditate minimă (0–4%) şi recuperare rapidă comparativ cu chirurgia clasică. În plus, procedura nu influențează negativ evoluția oncologică la pacienții cu cancer de pancreas şi, dacă este folosită o tehnică potrivită, metastazarea parietală este foarte rară (sub 1%) [17].

Ecografia laparoscopică şi într-o proporție mai mică citologia peritoneală efectuate în timpul laparoscopiei exploratorii, îmbunătățesc acuratețea diagnosticului prin faptul că fac posibilă identificarea tumorilor nerezecabile (metastaze hepatice profunde sau invazia vasculară) care au fost ratate la inspecția vizuală simplă. Pe de altă parte, ecografia laparoscopică şi citologia peritoneală măresc durata şi costul unei proceduri a cărei rentabilitate este deja pusă la îndoială. Laparoscopia diagnostică este clar benefică pentru o proporție din pacienții cu cancer de pancreas, mai ales la cei cu rezultate ambigue după imagistica preoperatorie. De aceea, folosirea selectivă a laparoscopiei diagnostice ar putea să fie mai exactă cu condiția să se găsească factori de predicție corespunzători care să-i crească profitabilitatea. În studii recente aceştia includ dimensiuni mari ale tumorii (> 3–4 cm), localizarea la nivelul capului sau corpului pancreasului, metastaze ambigue la CT, prezența ascitei, scădere ponderală severă (>9 kg), un nivel al CA 19-9 > 150 U/ml [17, 18]. Cu toate acestea,

Tabelul 50.4

Valoarea laparoscopiei diagnostice în evaluarea pacienților cu cancer de pancreas

Studiu publicație, an	Perioadă	Tip	*n*[a]	Investigații imagistice preoperatorii	Procedură	Localizare tumoră (%)	Pacienți nerezecabili găsiți în timpul laparoscopiei diagnostice (%)	Pacienți nerezecablili găsiți în timpul laparotomiei (%)	Total pacienți nerezecabili (%)	Pacienți scutiți de laparotomie (%)
Conlon [9], 1996	1992–1994	Prosp	115	CT, E, ERCP	Lap	64 CU, 25 CC	36	5	41	36
Pietrabissa [10], 1999	1994–1998	NS	42 (50)	CT	Lap + EL	72 CU, 28 CC	24	7	31	24
Velasco [11], 2000	NS	Prosp	33 (77)	CT, IRM, E, ERCP	Lap + EL	NS	51	6	57	27
Jimenez [12], 2000	1994–1998	Retro	125	CT, angiogramă	Lap + lavaj per	62 CU, 38 CC	31	6	37	31
Schachter [13], 2000	1996–1999	Prosp	67 (94)	CT, E, EE	Lap + EL	67 CU, 28 CC	45	6	51	31
Menack [14], 2001	1994–1997	Retro	27	CT, E, ERCP	Lap + EL	78 CU, 11 CC	26	7	33	NS
Vollmer [15], 2002	1996–1999	Retro	88 (157)	CT	Lap + EL[b]	86 CU, 14 CC	30	15	46	30
Doran [16], 2004	1997–2002	Prosp	190[c] (305)	CT, E, ERCP, EE, angiogramă	Lap + EL	NS	15	16	31	10

[a] Numărul pacienților cu adenocarcinom pancreatic; numărul din paranteză se referă la numărul total de pacienți.

[b] Numai 55% dintre pacienți au beneficiat de EL.

[c] Include şi pacienții cu tumori periampulare; 93 din 305 pacienți (30,5%) au avut adenocarcinom pancreatic dar la aceştia rezultatele n-au fost specifice.

Prosp = studiu prospectiv; NS = nespecificat; Retro = studiu retrospectiv; CT = tomografie computerizată; E = ecografie; ERCP = colangiopancreatografie endoscopică retrogradă; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; EE = ecografie endoscopică; Lap = laparoscopie; EL = ecografie laparoscopică; per = peritoneal; CU = capul pancreasului sau procesul uncinat; CC = corpul sau coada pancreasului.

până la validarea acestor factori de predicție prin studii prospective, aplicarea de rutină a laparoscopiei diagnostice la pacienții cu tumori posibil rezecabile după imagistică, poate fi încă justificată. Pe de altă parte, o indicație crescândă pentru laparoscopia diagnostică este la pacienții cu cancer de pancreas avansat local şi fără dovezi de determinări secundare şi care sunt luați în calcul pentru radio şi chimioterapie. În acest subgrup de pacienți, laparoscopia diagnostică ar putea să identifice în mod eficient tumorile în stadiul IV oculte imagistic şi să prevină morbiditatea şi costurile asociate cu un tratament inutil. În plus, prin faptul că permite o selecție mai bună a candidaților la tratament, poate îmbunătăți rezultatele protocoalelor tratamentelor adjuvante.

PANCREATITĂ ACUTĂ

Litiaza veziculară este cauza principală a episoadelor de pancreatită acută în majoritatea țărilor. Eşecul eliminării calculilor biliari riscă episoade ulterioare la aproximativ 60% din pacienți în primele 6 luni. Prevenția este realizată printr-o colecistectomie efectuată la pacienții care se pretează, aceasta fiind recomandată la 2–4 săptămâni de la un episod moderat de pancreatită [19, 20]. Abordul laparoscopic pentru colecistectomie este unanim acceptat în prezent, putând fi aplicat în siguranță şi la vârstnici. Pacienților care nu pot beneficia de colecistectomie laparoscopică li se poate efectua sfincterotomie endoscopică deoarece aceasta reduce riscul unor episoade suplimentare de pancreatită acută până la 2–5% la doi ani [21]. Pacienții care au depăşit un episod de pancreatită acută nu par a avea un risc crescut pentru complicații intra sau postoperatorii comparativ cu cei fără pancreatită, deşi se poate aştepta o creştere a dificultății şi duratei operației [22]. Odată cu apariția ecografiei endoscopice şi datorită rolului ei în descoperirea microlitiazei biliare, colecistectomia laparoscopică poate fi acum extinsă şi la pacienții la care episoadele de pancreatită erau considerate idiopatice [23, 24].

Siguranța explorării biliare laparoscopice a avut un impact important în tratamentul pancreatitei acute biliare. Se recomandă practicarea colangiografiei intraoperatorii de rutină pentru diagnosticarea litiazei coledociene urmată în acest caz de ERCP postoperator. Utilizarea ERCP preoperator trebuie să fie selectată cu mare atenție considerând că această procedură are o rată recunoscută de morbiditate şi mortalitate şi litiaza coledociană poate fi detectată la numai 1 din 10 pacienți cu pancreatită acută biliară recentă. Chiar şi la pacienții cu pancreatită cu risc crescut de litiază coledociană (căi biliare dilatate sau persistența icterului) şi unde explorarea laparoscopică a căilor biliare nu este atât de accesibilă, o abordare selectivă a ERCP postoperatorie bazată pe o colangiografie intraoperatorie pozitivă (pozitivă la 1 din 4 pacienți) este preferată unei ERCP preoperator de rutină. În studiile randomizate, ERCP postoperatorie selectivă a fost asociată cu scurtarea spitalizării, reducerea costurilor tratamentului şi scăderea ratei de eşec la tratamentul combinat. Aplicarea de rutină a ERCP preoperator la pacienții cu pancreatită acută uşoară şi risc scăzut de litiază coledociană poate fi considerată neglijență medico-legală [25–27].

Chirurgia laparoscopică poate fi aplicată cu succes şi în tratamentul propriu-zis al pancreatitei acute datorită în special avantajelor oferite de caracterul miniinvaziv al acesteia. Este cunoscută şi deja mult dezbătută indicația chirurgicală şi momentul optim în tratamentul unei pancreatite acute necrotice severe, criteriul fundamental fiind apariția sepsisului. Explorarea laparoscopică într-o pancreatită severă asociată cu revărsat lichidian peritoneal permite o toaletă şi un lavaj optim în condiții de traumatism parietal şi visceral minime. Se pot face prelevări, urmate de examen bacteriologic pentru a diagnostica precis apariția unei infecții altfel mai greu de determinat. De multe ori o intervenție chirurgicală intempestivă la un pacient cu pancreatită acută poate fi dăunătoare datorită manevrelor de explorare mult prea agresive care pot conduce la hemoragii sau leziuni viscerale. Intervenția laparoscopică permite o explorare țintită, evitarea manipulărilor viscerale de amploare şi reducerea acestor riscuri. În plus se poate stabili cu precizie existența necrozei şi a septicității. Necrectomia laparoscopică se poate face cu relativă uşurință prin aceleaşi căi de abord descrise (prin bursa omentală, transmezocolic,

transgastric şi retroperitoneal) [28–30]. Experienţa chirurgicală acumulată în prezent rămâne limitată, iar beneficiile chirurgiei minim invazive în aceste cazuri aşteaptă confirmări ulterioare.

DRENAJUL CHISTELOR ŞI PSEUDOCHISTELOR DE PANCREAS

Pseudochistele pancreatice sunt o complicaţie relativ frecventă a pancreatitelor acute – 5–10% din cazurile severe cu necroză glandulară şi ruptură canalară. Indicaţiile de abord chirurgical au fost clar stabilite pentru pseudochistele simptomatice mai mari de 6 cm sau cele persistente peste 6 săptămâni. Abordarea laparoscopică permite atingerea celor două obiective terapeutice majore: extragerea materialului necrotic din interiorul pseudochistului şi drenajul adecvat în tractul gastrointestinal, coroborat cu avantajele recunoscute ale chirurgiei laparoscopice, reducerea traumatismului parietal, reducerea suferinţei postoperatorii şi scurtarea duratei de spitalizare. Chirurgia laparoscopică a pseudochistelor pancreatice respectă aceleaşi principii ca şi chirurgia deschisă, diferenţa constând doar în calea de abord. Terapia endoscopică transgastrică nu reuşeşte întotdeauna să rezolve în mod eficace cele două probleme, ea rămânând rezervată mai ales pseudochistelor cu localizare cefalică şi corporeală, cu perete mai subţire de 1 cm şi chistelor din pancreatitele cronice [31, 32].

Pe măsura acumulării cazurilor rezolvate, s-au individualizat 4 tehnici operatorii laparoscopice distincte de anastomoze chisto-digestive (în ordinea frecvenţei aplicării lor):

1. chistogastrostomia prin abord al bursei omentale
2. chistogastrostomia prin minilaparoscopie
3. chistogastrostomia prin abord intragastric
4. chistojejunoanastomoza pe ansa în „Y”.

1. CHISTOGASTROSTOMIA PRIN ABORD AL BURSEI OMENTALE

Poziţia pacientului pe masa de operaţie este cu membrele inferioare în abducţie şi cu operatorul aşezat între ele. Dispoziţia trocarelor este următoarea: optic de 10 mm supraombilical, două trocare de lucru de 5 mm subxifoidian şi subcostal stâng şi încă un trocar de lucru de 11 mm în hipocondrul stâng pentru endostapler.

Se pătrunde în bursa omentală după crearea unei breşe în ligamentul gastrocolic. Se ridică stomacul şi se stabileşte locul viitoarei anastomoze la interfaţa chist-stomac la nivelul feţei posterioare a stomacului unde se realizează gastrotomia. Urmează chistotomia care se realizează la locul corespunzator gastrotomiei; se introduce endostaplerul şi se realizează anastomoza. Controlul hemostazei la nivelul tranşei anastomotice şi sutura breşei încheie intervenţia. Procedeul este avantajos prin evitarea gastrotomiei anterioare, prin realizarea unei anastomoze de bună calitate independentă de aderenţa peretelui pseudochistului la faţa posterioară a stomacului şi prin asigurarea hemostazei ca urmare a folosirii staplerului. Această tehnică nu poate fi folosită când procesul inflamator peripancreatic desfiinţează bursa omentală.

2. CHISTOGASTROSTOMIA PRIN MINILAPAROSCOPIE

Se începe prin insuflarea stomacului pe cale endoscopică. Dispoziţia trocarelor la nivelul peretelui abdominal anterior se stabileşte prin palpare şi verificarea endoscopică a poziţiei. Se introduc două sau trei trocare transabdominal până în lumenul gastric sub ghidaj endoscopic. Pe durata intervenţiei pe unul din trocare se introduce un laparoscop de 2 mm, asocierea dintre vizualizarea endoscopică şi cea minilaparoscopică permiţând obţinerea unei imagini excelente. Se identifică zona de protruzie intragastrică a pseudochistului la nivelul peretelui posterior şi se verifică prin palpare mediată de instrumentar sau prin puncţie. Cu ajutorul cârligului electrocauter se realizează la acest nivel o gastrotomie şi se pătrunde în pseudochist. Se extrage o cantitate variabilă de lichid vâscos cu ajutorul sondei de aspiraţie nazogastrică sau al endoscopului din interiorul pseudochistului. Se biopsiază peretele pseudochistului şi se lărgeşte breşa astfel obţinută până la 4 cm. Hemostaza tranşei anastomotice se asigură folosind electrocauterul, iar, dacă este necesar, se poate sutura tranşa anastomotică. Cavitatea pseudochistului va fi explorată cu

ajutorul endoscopului şi se extrage materialul necrotic restant cu instrumentele minilaparoscopice sau folosind pensele endoscopice. La final se plasează sonda nazogastrică transanastomotic în cavitatea chistică. Se retrag trocarele din cavitatea gastrică, dar se menţin intraabdominal pentru a permite explorarea laparoscopică şi vizualizarea punctelor de acces de la nivelul feţei anterioare a stomacului care pot fi suturate laparoscopic cu fir neresorbabil. Se menţine sonda nazogastrică pentru 24 de ore, după care pacientul este trecut pe regim lichidian.

3. CHISTOGASTROSTOMIA PRIN ABORD INTRAGASTRIC

Poziţia pacientului pe masă este cu membrele inferioare în abducţie şi cu operatorul aşezat între ele. După realizarea pneumoperitoneului se introduce trocarul optic de 10 mm supraombilical. Se introduce endoscopul în stomac pe cale orală, se reduce presiunea de insuflare la 5 mmHg şi se insuflă stomacul. Sub dublu control, laparoscopic şi endoscopic, se introduc încă două sau trei trocare prin peretele abdominal până în lumenul gastric, la cativa centimetri de marea curbură gastrică. Pentru această procedură se folosesc trocare speciale cu balonaş sau cu geometrie variabilă din mai multe considerente: pierderea insuflării gastrice, scurgerea conţinutului gastric în cavitatea peritoneală, asigurarea poziţiei intragastrice a trocarelor şi menţinerea stomacului în contact cu peretele abdominal. Este preferabilă insuflarea endoscopică a stomacului celei laparoscopice şi trebuie evitată distensia excesivă a intestinului subţire. Vizualizarea endolumenală este dublă, endoscopică şi laparoscopică (în varianta cu trei trocare). Se identifică zona de protruzie intragastrică a pseudochistului la nivelul peretelui posterior şi se verifică prin palpare mediată de instrumentar sau prin puncţie. La acest nivel se realizează gastrotomia folosind cârligul electrod sau disectorul ultrasonic. Se obţine astfel abordul cavităţii chistice şi se biopsiază cu examen extemporaneu peretele pseudochistului. După evacuarea completă a cavităţii se lărgeşte anastomoza astfel obţinută până la 4 cm şi se suturează tranşa anastomotică. La finalul timpului endogastric al acestei intervenţii sonda nazogastrică se dirijează în cavitatea chistică. Se retrag trocarele din lumenul gastric cu menţinerea poziţiei lor intraperitoneale pentru sutura cu fire în „X” a locurilor de inserţie a trocarelor de la nivelul peretelui gastric anterior, controlul şi toaleta cavităţii peritoneale şi pentru poziţionarea tuburilor de drenaj.

Întrucât acest procedeu presupune folosirea unor trocare speciale, s-a imaginat o variantă tehnică de anastomoză în absenţa lor prin realizarea iniţială a unei gastrotomii la nivelul peretelui gastric anterior folosind cauterul, disectorul ultrasonic sau un endostapler. Restul intervenţiei se desfăşoară la fel, dar cu evacuarea materialului necrotic din pseudochist în *endo-bag* pe cale laparoscopică, iar la final gastrotomia anterioară se suturează.

4. CHISTOJEJUNOANASTOMOZA PE ANSĂ ÎN „Y”

Dispoziţia trocarelor este cu opticul supraombilical, iar trocarele de lucru sunt în număr de trei: două lateral şi superior stâng de ombilic, cel mai lateral fiind de 12 mm pentru stapler, şi unul lateral şi superior drept de ombilic. Se reclină cranial marele epiploon şi colonul transvers, manevră uşurată de poziţionarea pacientului în Trendelenburg. Pseudochistul se poate observa prin transparenţa mezocolonului transvers, în caz contrar poziţia sa poate fi determinată prin ecolaparoscopie, iar confirmarea prezenţei se realizează prin puncţie. Locul de elecţie pentru abordul pseudochistului este superior şi lateral de ligamentul Treitz. Se măsoară 30 de cm de jejun de la unghiul duodenojejunal şi se secţionează folosind staplerul endoGIA după ce chirurgul se asigură că ansa are o lungime suficientă pentru anastomoză. Folosind disectorul ultrasonic se creează o mică breşă în peretele pseudochistului în maniera transmezocolică, atât cât să permită introducerea aspiratorului în cavitatea chistică, cu scopul de a limita contaminarea peritoneală. Breşa este apoi lărgită pentru a permite inspecţia cavităţii şi extragerea resturilor necrotice. Se realizează o mică enterotomie în ansa jejunală şi apoi anastomoza chistojejunală cu staplerul. Se

controlează tranşa anastomotică pentru verificarea hemostazei care se poate asigura cu fire în „X”. Ultima anastomoză este cea de la piciorul ansei, montată la minim 30 de cm de anastomoza chistojejunală şi care se realizează tot cu dispozitive de sutură mecanică. Este necesar lavajul abundent al cavităţii peritoneale pentru îndepărtarea conţinutului pseudochistului scurs în timpul intervenţiei. Intervenţia este dificilă tehnic şi costisitoare prin utilizarea dispozitivelor de sutură mecanică de uz laparoscopic.

Cea mai frecventă complicaţie postoperatorie este hemoragia din tranşa anastomotică, dar care necesită rareori reintervenţia de hemostază.

Controlul computer tomografic la o săptămână este obligatoriu.

Durata medie a intervenţiilor descrise este de aproximativ 3 ore în condiţiile unor echipe antrenate, iar externarea este posibilă după 5–6 zile, când trecerea la un regim alimentar cvasicomplet devine posibilă.

Sunt citate şi metode de tratament laparoscopic al pseudochistelor pancreatice constând în abord laparoscopic cu evacuare, necrozectomie şi drenaj extern al cavităţii, dar acest procedeu determină practic apariţia unei fistule pancreatice externe şi, în plus, poate exista riscul obstruării cu material necrotic a tuburilor de drenaj şi apariţia supuraţiei peripancreatice.

Există numeroase referiri în literatura de specialitate a ultimilor ani privind abordul laparoscopic al chistelor pancreatice, dar pe serii reduse de cazuri [33– 37]. Deşi încă nu s-au făcut studii randomizate care să compare tehnica laparoscopică cu cea deschisă, rezultatele bune obţinute şi avantajele abordului minim invaziv fac abordul laparoscopic din ce în ce mai utilizat.

REZECŢII PANCREATICE – DUODENOPANCREATECTOMIA ŞI PANCREATECTOMIA DISTALĂ

DUODENOPANCREATECTOMIA LAPAROSCOPICĂ

În principiu realizarea optimă a unei duodenopancreatectomii trebuie să asigure:

1. o explorare completă, înaintea oricărei secţionări pancreatice sau digestive,
2. siguranţa în special în timpul disecţiei vasculare
3. o hemoragie limitată. Tehnica clasică ce asociază o disecţie largă apoi o secţionare a diferitelor elemente din fată în spate, permite în majoritatea cazurilor să se atingă aceste obiective [38–40].

Chirurgia laparoscopică, pentru a fi performantă trebuie să răspundă aceloraşi deziderate ca şi chirurgia deschisă, menţinând avantajele cunoscute deja ale miniinvazivităţii. Aceasta reclamă însă o supraspecializare şi o mare experienţă în laparoscopie, lucru care face ca acest tip de intervenţie, de la Michel Gagner încoace să nu fie practicată decât în foarte puţine centre pe plan mondial. Asocierea tehnicii „*hand-assisted*” uşurează întrucâtva manevrele chirurgicale fără a scădea însă cu mult dificultatea intervenţiei.

Pacientul este aşezat în Trendelenburg cu picioarele în abducţie, chirurgul în poziţie centrală şi ajutorul în partea stângă a pacientului. Se introduce o cameră de 30º printr-un trocar subombilical. Celelalte patru trocare se plasează în funcţie de autori pe linia medioclaviculară stângă, la nivel latero-ombilical drept la marginea dreptului abdominal şi în epigastru. Se inspectează cavitatea peritoneală şi se efectuează colecistectomia. Se secţionează ligamentul gastrocolic cu disectorul cu ultrasunete şi se eliberează unghiul hepatic al colonului cu scopul de a mobiliza medial şi inferior colonul drept şi flexura sa hepatică astfel încât duodenul şi capul pancreasului să fie expuse cît mai bine. Mobilizarea colonului transvers se face cu atenţie pentru a nu leza vasele colice medii. În acest moment se poate efectua o ecografie laparoscopică pentru a descoperi eventuale metastaze neevidenţiate anterior sau pentru a stabili dimensiunile tumorii şi posibila ei extensie la vena cavă, portă, mezenterică inferioară sau la rădăcina mezocolonului transvers. Intervenţia este continuată apoi prin eliberarea duodenului 3 din pensa „aorto-mezenterică”, secţionându-se apoi între ligaturi prima porţiune a jejunului. Rezecţia avansează către stomac, care este secţionat la nivelul antrului după eliberarea ligamentului hepato-gastric. Urmează disecţia şi secţionarea

coledocului cu ligaturare proximală pentru a preveni scurgerea excesivă de bilă. Ligatura arterei gastroduodenale se face la emergenţa din hepatica comună. Luând ca reper vena portă cranial şi vena mezentrică superioară caudal se secţionează corpul pancreasului folosind spaţiul pauci-vascular dintre acesta şi faţa anterioară a venei porte. Singurul vas important este artera pancreticoduodenală inferioară emergentă din mezenterica superioară în şanţul dintre capul pancreasului şi duoden. Piesa de rezecţie este pusă într-un sac şi extrasă printr-o excizie minimă în etajul abdominal superior.

Cea de-a doua etapă a intervenţiei, constând în cele trei anastomoze clasice, este cel puţin la fel de dificilă ca şi prima. Au fost descrise diferite modalităţi folosind în exclusivitate sutură manuală realizată laparoscopic, cît şi sutură mecanică. În ce priveşte anastomoza pancreatico-digestivă, partenerul utilizat în exclusivitate a fost jejunul, probabil datorită dificultăţilor tehnice impuse de o eventuală anastomoză pancreatico-gastrică. Bazându-ne pe experienţa acumulată în chirurgia deschisă, putem spune că în momentul de faţă nu se poate afirma cu certitudine superioritatea unei tehnici folosite pentru restabilirea continuităţii digestive după duodenopancreatectomia cefalică, în realitate alegerea între anastomoza pancreatico-gastrică şi cea pancreatico-jejunală bazându-se numai pe obişnuinţa chirurgului în chirurgia pancreatică şi rămâne pur subiectivă [41].

Etapa actuală de dezvoltare nu permite tragerea de concluzii comparative privind avantajele şi dezavantajele duodenopancreatectomiei laparoscopice, numărul de cazuri fiind extrem de redus pe plan mondial. Staudecher *et al*. au raportat într-un studiu 4 cazuri de duodenopancreatectomie Whipple laparoscopică încheiate cu succes [42]. Timpul operator, pierderile sangvine, spitalizarea şi numărul ganglionilor extirpaţi au fost de 416 ± 77 min, 325 ± 50 ml, 12 ± 2 zile şi, respectiv, 26 ± 17. Mortalitatea a fost nulă şi rezultatele urmăririi postoperatorii (aproximativ 4,5 luni) au fost bune. Azagra *et al*. au obţinut rezultate asemănătoare pe un lot mai amplu, format din 14 cazuri [43]. Datele de mai sus demonstrează că duodenopancreatectomia laparoscopică ar putea fi efectuată în siguranţă de chirurgii cu o instruire laparoscopică avansată.

PANCREATECTOMIA DISTALĂ LAPAROSCOPICĂ

Tumorile neuroendocrine şi chistice ale pancreasului şi, într-o mai mică măsură pancreatita cronică reprezintă cea mai bună indicaţie pentru rezecţia distală pancreatică laparoscopică. Imagistica preoperatorie şi ecografia laparoscopică intraoperatorie sunt esenţiale pentru acurateţea localizării tumorilor neuroendocrine [44]. Chirurgia minim invazivă este atractivă în acest tip de patologie, deoarece piesa care trebuie extrasă este relativ mică şi contrastează într-o mare măsură cu incizia largă abdominală necesară în chirurgia clasică pentru accesul în loja pancreatică, secundar retroperitoneală; de asemenea, nu necesită anastomoze şi patologia este în general benignă. Într-adevăr, la pacienţi selectaţi şi în mâini experimentate, chirurgia laparoscopică pentru exciziile tumorale limitate (enucleerea, pancreatectomia distală sau subtotală) este asociată cu o traumă mică a peretelui abdominal, spitalizare redusă (durată medie de 5 zile) şi recuperare rapidă [45]. Păstrarea vaselor splenice şi a splinei în timpul pancreatectomiei distale este deseori posibilă, ca şi în chirurgia clasică [46]. Riscul fistulelor pancreatice rămâne totuşi ridicat şi aplicarea de „*tissue glue*" poate fi deseori benefică.

Poziţia pacientului şi amplasarea trocarelor este similară cu cea descrisă pentru chistoenterostomii, prin abordul bursei omentale. Se mobilizează unghiul splenic al colonului şi se secţionează ligamentul gastrocolic, protejând arcada gastroepiploică. Se pătrunde în bursa omentală, se prinde peretele posterior al stomacului şi se reclină cranial pentru a îmbunătăţi expunerea pancreasului. Pentru păstrarea splinei, coada pancreasului trebuie separată de aceasta printr-o disecţie minuţioasă, aplicând clipuri hemostatice şi printr-o utilizare judicioasă a disectorului cu ultrasunete. Ramurile arteriale şi venoase ale pancreasului trebuie secţionate după o ligaturare sigură pentru a evita o hemoragie majoră. Se continuă medial mobilizarea pancreasului, de obicei la locul de intersecţie al venei

splenice cu vena mezenterică inferioară. Se incizează peritoneul la nivelul marginii inferioare a pancreasului şi prin acest plan de disecţie avascular se ridică pancreasul permiţând accesul în spaţiul retroperitoneal. De multe ori este necesară utilizarea acestei căi de acces pentru a separa vena splenică de parenchimul pancreatic în intenţia păstrării splinei. Se plasează un stapler linear traversând pancreasul pe linia de rezecţie selectată. După aplicarea stapler-ului, chirurgul trebuie să decidă dacă efectuează o a doua sutură la nivelul liniei realizată mecanic, ca o măsură de siguranţă a închiderii ductului pancreatic. În unele centre aceasta se realizează de rutină [47].

Tehnica pancreatectomiei distale cu splenectomie în bloc este mai uşor de realizat. În acelaşi mod se mobilizează flexura splenică a colonului şi se secţionează ligamentul gastrocolic. Înclinarea mesei de operaţie astfel încît partea stângă a pacientului să fie ridicată la 30–45 grade ar putea facilita mobilizarea splinei. Se secţionează toate ligamentele splinei, incluzând vasele gastrice scurte. Se incizează peritoneul de la nivelul marginii inferioare a pancreasului. De multe ori este utilă ligaturarea şi secţionarea arterei splenice la începutul procedurii. Dacă vena splenică este uşor accesibilă prin disecţia posterioară a pancreasului sau la nivelul marginii superioare, aceasta trebuie izolată şi secţionată. Dacă, totuşi, este adânc înglobată în parenchimul pancreatic, secţionarea se poate realiza cu un stapler linear.

Pancreatectomia distală cu sau fără splenectomie necesită un drenaj în patul pancreatic cu un tub exteriorizat prin breşa unui trocar de 5 mm. Acesta va fi suprimat în prima sau a doua zi postoperator dacă este neproductiv.

În cazul rezecţiei pancreatice laparoscopice asistată manual, aşezarea pacientului şi poziţionarea trocarelor este similară cu cea descrisă anterior. Diferenţa este că dispozitivul pentru accesul manual este plasat printr-o incizie în cadranul superior drept. Acesta permite introducerea mâinii stângi a chirurgului.

INTERVENŢII CU SCOP PALEATIV

Aproximativ patru cincimi din pacienţii cu tumori maligne pancreatice şi periampulare prezintă o dezvoltare locală avansată şi metastaze, managementul acestora fiind în întregime paleativ. Un procent mare dintre pacienţi vor prezenta obstrucţie biliară şi aproximativ 10–20% vor avea simptome de obstrucţie a evacuării gastrice [48, 49]. Aceşti pacienţi au fost trataţi în mod tradiţional prin laparotomie şi *by-pass* gastric şi biliar. În ultima vreme, totuşi, *by-pass*-ul gastric şi biliar prin abord laparoscopic minim invaziv au fost aplicate cu succes şi s-a demonstrat în studii comparative nerandomizate că sunt sigure şi asociate cu reduceri semnificative ale perioadei de spitalizare comparativ cu chirurgia deschisă.

Splanhnicectomia bilaterală toracoscopică este un procedeu ce aparţine chirurgiei minim invazive şi care implică întreruperea aferenţelor nervilor splanhnici simpatici responsabili de senzaţia de durere de la nivelul viscerelor din abdomenul superior; aceasta a dobândit un rol recunoscut în paliaţia durerilor abdominale greu tratabile din pancreatita cronică şi cancerul de pancreas. Mulţi pacienţi care au suferit o splanhnicectomie toracoscopică şi-au putut reduce doza de opiacee odată cu scăderea semnificativă a durerii şi îmbunătăţirea calităţii vieţii după această procedură [50–52]. S-au observat rezultate mai bune după splanhnicectomia bilaterală decât după cea unilaterală şi când procedura a fost aplicată la pacienţii cu cancer în comparaţie cu cei cu pancreatită cronică, deoarece durata potenţială a ameliorării durerii care se obţine postoperator de multe ori depaşeşte speranţa de viaţă limitată a pacienţilor cu cancer de pancreas. Se poate aştepta reapariţia durerii la nivelul ei preoperator la aproximativ jumătate din pacienţii cu pancreatită cronică după 2–5 ani de urmărire [50].

Deşi hepaticojejunostomia este mai indicată comparativ cu colecistojejunostomia, uşurinţa tehnică şi siguranţa celei de-a doua favorizează aplicarea ei laparoscopică mai frecventă. Este esenţial totuşi să se confirme permeabilitatea ductului cistic prin imagistică preoperatorie (ecografie, CT, colangio-RM sau colangiografie endoscopică sau percutanată) sau imagistică intra-operatorie (colangiografie sau ecografie laparo-scopică). Inserarea de stenturi biliare transhepatice percutanate poate fi rezervată acelei mici proporţii

din pacienţi la care nu se reuşeşte colecistojejunostomia. Inserţia ductului cistic la mai puţin de 1 cm de capătul proximal al stricturii biliare poate favoriza o hepaticojejunostomie, mai ales în cazul pacienţilor cu un prognostic bun (femei în vârstă cu boală avansată mai mult local decât metastatic).

În contextul tratamentului minim invaziv al obstrucţiei biliare, rolul tehnicilor endoscopice trebuie luat în seamă. Inserarea endoscopică a stenturilor poate avea o rată de succes în ameliorarea pe termen scurt a icterului obstructiv similară cu cea din *by-pass*-ul chirurgical deschis în condiţiile unei morbidităţi reduse şi a unei spitalizări scurte. Cu toate acestea, endoprotezele din plastic, spre deosebire de stenturile metalice, sunt asociate cu o morbiditate pe termen lung considerabil mai mare (în mare parte datorită ocluziei lor, colangitei şi necesităţii înlocuirii) comparată cu bypass-ul chirurgical la pacienţii cu rată de supravieţuire mai mare de 6 luni (60% *versus* 5% conform unui studiu) [53]. Mai mult decât atât, avantajul lor pe termen scurt faţă de chirurgia deschisă poate fi uşor pierdută dacă se compară cu chirurgia laparoscopică. Aceasta s-ar putea demonstra printr-o comparaţie randomizată între *by-pass*-ul biliar laparoscopic şi stenturile biliare metalice la pacienţii cu cancer periampular.

Plasarea endoscopică a stenturilor duodenale expandabile din metal a fost descrisă şi este asociată pe de-o parte cu rate mai mari de succes în ameliorarea obstrucţiei şi pe de altă parte cu scăderea morbidităţii şi a spitalizării postoperatorii comparativ cu laparotomia [48]. Spre deosebire de *by-pass*-ul gastric chirurgical, care practic nu produce obstrucţie, creşterea tumorii în interiorul stentului sau migrarea acestuia poate duce la recidiva obstrucţiei duodenale la aproximativ un sfert din pacienţi [54]. De aceea, se justifică realizarea unui studiu clinic randomizat care să compare tehnicile laparoscopice cu cele endoscopice.

BIBLIOGRAFIE

1. Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS, *et al*. Randomized controlled trial of laparoscopic vs. minicholecystectomy. Lancet 1992; 2:1116-119.
2. Peters JH, Ortega A, Lehnerd SL, *et al*. The physiology of laparoscopic surgery: pulmonary function after laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc 1993; 3:370-74.
3. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, *et al*. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of postoperative pulmonary function. Ann Surg 1991; 213:651-4.
4. Harmon G, Senagoe A, Kilbride M, *et al*. Cortisol and 1L-G respons attenuated following laparoscopic colectomy. Surg Endosc 1993; 7:A66(abstract).
5. Dominioni L, Benevento A, Cacano G, *et al*. Acute phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br* J Surg 1993; 80:S44(suppl.)
6. David R. Urbach, MD; Lee L. Swanstrom, MD; Paul D. Hansen, MD. The Effect of Laparoscopy on Survival in Pancreatic Cancer. *Arch Surg. 2002;* 137:191-199.
7. Cuschieri A, Hall AW, Clark J *et al*. Value of laparoscopy in the diagnosis and management of pancreatic carcinoma. Gut 1978; 19: 672–677.
8. Ammori BJ. Pancreatic Surgery in the Laparoscopic Era JOP. J Pancreas (Online*)* 2003; 4(6):187-192.
9. Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS *et al*. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. Ann Surg 1996; 223: 134–140.
10. Pietrabissa A, Caramella D, Di Candio G *et al*. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography for staging pancreatic cancer: critical appraisal. World J Surg 1999; 23: 998–1002.
11. Velasco JM, Rossi H, Hieken TJ *et al*. Laparoscopic ultrasound enhances diagnostic laparoscopy in the staging of intra-abdominal neoplasms. Am Surg 2000; 66: 407–411.
12. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW *et al*. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. Arch Surg 2000; 135: 409–414.
13. Schachter PP, Avni Y, Shimonov M *et al*. The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer. Arch Surg 2000; 135: 1303–1307.
14. Menack MJ, Spitz JD, Arregui ME. Staging of pancreatic and ampullary cancers for resectability using laparoscopy with laparoscopic ultrasound. Surg Endosc 2001; 15: 1129–1134.
15. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD *et al*. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. Ann Surg 2002; 235: 1–7.
16. Doran HE, Bosonnet L, Connor S *et al*. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic and periampullary tumours. Dig Surg 2004; 21: 305–313.
17. Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH, Thomas Jr. CR. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. Annals of Oncology 2006 17(2):189-199.
18. Camacho D, Reichenbach D, Duerr GD, Venema TL, Sweeney JF, Fisher WE. Value of Laparoscopy in the Staging of Pancreatic Cancer. JOP. J Pancreas 2005; 6(6):552-56.

19. Patti MG, Pellegrini CA. Gallstone pancreatitis. Surg Clin North Am 1990; 70:1277-95.
20. Bingener J, Richards ML, Schwesinger WH, Strodel WE, Sirinek KR. Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standard for golden years? Arch Surg 2003; 138:531-6.
21. Hammarstrom LE, Stridbeck H, Ihse I. Effect of endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy on late outcome after gallstone pancreatitis. Br J Surg 1998; 85:333-6.
22. Ammori BJ, Davides D, Vezakis A, Larvin M, McMahon MJ. Laparoscopic cholecystectomy. Are patients with biliary pancreatitis at increased operative risk? Surg Endosc 2003; 17:777-80.
23. Uomo G, Rabitti PG, Laccetti M, Marcopido B, Picciotto FP, Visconti M, *et al*. The role of clinical, biochemical and echographic data in identifying the biliary pathogenesis of acute pancreatitis. Recenti Prog Med 1992; 83:206-9.
24. Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2000; 51:28-32.
25. Thompson MH, Tranter SE. All-comers policy for laparoscopic exploration of the common bile duct. Br J Surg 2002; 89:1608-12.
26. Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. Ann Surg 2000; 231:82-7.
27. Scapa E. To do or not to do an endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis? Surg Laparosc Endosc 1995; 5:453-4.
28. Gagner M. Laparoscopic treatment of acute necrotizing pancreatitis. Semin Laparosc Surg 1996; 3:21-28.
29. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. Ann Surg 2000; 232:175-80.
30. Ammori BJ. Laparoscopic transgastric pancreatic necrosectomy for infected pancreatic necrosis. Surg Endosc 2002; 16:1362.
31. Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Long term outcome of endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. Am J Gastroenterol 1999; 94:71-4.
32. Chak A. Endosonographic-guided therapy of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2000; 52:23-7.
33. Smadja C, Badawy A, Vons C, Giraud V, Franco D. Laparoscopic cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst is safe and effective. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1999; 9:401-3.
34. Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y, Way LW. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7:28-34.
35. Ammori BJ, Bhattacharya D, Senapati PS. Laparoscopic endogastric pseudocyst gastrostomy: a report of three cases. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2002; 12:437-40.
36. Roth JS, Park AE. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy: the lesser sac technique. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2001; 11:201-3.
37. Hagopian EJ, Texeira JA, Smith M, Steichen FM. Pancreatic pseudocyst treated by laparoscopic Roux-en-Y cystojejunostomy. Report of a case and review of the literature. Surg Endosc 2000; 14:967.
38. Popescu I, Ciurea S, Sabău D. Duodenopancreatectomia cefalică. Enciclopedia de chirurgie, 2005, 1(1): 3-9.
39. Ionescu M, Stroescu C, Ciurea S *et al*. Valoarea rezecției în cancerul pancreatic: analiza unei experiențe de 180 de cazuri în 10 ani. Chirurgia (Bucureşti), 2004, 99: 211-220.
40. Ionescu M, Stroescu C, Barbuta C, Ciurea S, Popescu I. Duodenopancreatectomia cefalică – operație de rutină? Chirurgia (Bucureşti), 2003, 98(2): 103-108.
41. Miron A, Ardelean M, Sîrbu-Boeți V, Calu V, Giulea C, Pop AI. Anastomoza pancreatico-digestivă după duodenopancreatectomia cefalică. Chirurgia (Bucureşti), 2006, 101(2): 149-155.
42. Staudacher C, Orsenigo E, Baccari P, *et al*. Laparoscopic assisted duodenopancreatectomy. Surg Endosc, 2005; 19: 352–56.
43. Azagra JS, Goergen M, Schiltz M, Lens V, Siciliano I, Klinkenberge M. Duodénopancréatectomie céphalique laparoscopique: étude de faisabilité sur une série de 14 patients. Annales de Chirurgie 2006; 131:481.
44. Iihara M, Kanbe M, Okamoto T, Ito Y, Obara T. Laparoscopic ultrasonography for resection of insulinomas. Surgery 2001; 130:1086-91.
45. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Astudillo E, Martinez I, Hoyos S, Pantoja JP, *et al*. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and nonendocrine tumors. World J Surg 2002; 26:1057-65.
46. Ionescu M, Bărbuță S, Stroescu C, Ciurea S, Popescu I. Pancreatectomia distală cu conservarea splinei. Chirurgia (Bucureşti), 2003, 1, www.revistachirurgia.ro
47. Park AE, Heniford BT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. Ann Surg 2002; 236:149-158.
48. Schwarz A, Beger HG. Biliary and gastric bypass or stenting in nonresectable periampullary cancer: analysis on the basis of controlled trials. Int J Pancreatol 2000; 27:51-8.
49. 49.Wong YT, Brams DM, Munson L, Sanders L, Heiss F, Chase M, *et al*. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer. Surg Endosc 2002; 16:310-2.
50. Buscher HC, Jansen JB, van Dongen R, Bleichrodt RP, van Goor H. Long-term results of bilateral thoracoscopic splanchnicectomy in patients with chronic pancreatitis. Br J Surg 2002; 89:158-62.
51. Pietrabissa A, Vistoli F, Carobbi A, Boggi U, Bisa M, Mosca F. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain relief in unresectable pancreatic cancer. Arch Surg 2000; 135:332-5.

52. Tomulescu V, Grigoroiu M, Stănescu C, Kosa A, Merluşcă G, Vasilescu C, Ionescu M, Popescu I. Splanhnicectomia toracoscopică – metodă de paliație a durerii în cancerul pancreatic nerezecabil şi pancreatita cronică. Chirurgia (Bucureşti), 2006, 100(6): 535-540.
53. van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbijl JH, Mulder PG, van Blankenstein M, Jeekel J. Guidelines for the application of surgery and endoprostheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. Ann Surg 1994; 219:18-24.
54. Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. Am J Gastroenterol 2002; 97:72-8.

G. TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN

EUGEN TÂRCOVEANU, RADU MOLDOVANU

Pancreasul endocrin este alcătuit din cordoane celulare înconjurate de o rețea reticulo-capilară, insulele Langerhans, unitate morfofuncțională cu aspect microscopic caracteristic: plaje de celule mici, rotunde, cu nuclei uniformi [1]. În funcție de tipul de hormon sintetizat, celulele endocrine au fost clasificate în:

- celule α (15–20%) – secretante de glucagon, dispuse la periferia insulelor Langerhans;
- celule β (60–80%) – secretă insulina, localizate în centrul insulelor Langerhans;
- celule δ (5–10%) – secretă somatostatin;
- celule F (PP) (15%) secretă polipeptidul pancreatic;
- celule enterocromafine care produc serotonină [2,3].

Celulele β sunt distribuite relativ uniform în glandă, celulele α predomină la nivelul corpului şi cozii, iar celulele F în capul pancreasului [4]. Deşi reprezintă doar 1–2% din masa pancreatică, celulele endocrine primesc circa 20% din debitul sanguin al pancreasului [5].

Clasic, se consideră că **originea** acestor celule este neuroectodermală, celulele insulare aparținând sistemului **APUD** (*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*). Capella [6] consideră că tumorile pancreasului endocrin (TPE) aparțin sistemului neuroendocrin difuz. Studii ulterioare de histochimie arată existența în aceste celule a unor granule dense citoplasmatice conținând enolază, sinaptofisin, cromogranina A şi C [7,8]. Tezel [9] demonstrează existența în unele adenocarcinoame pancreatice atât a markerilor caracteristici celulelor exocrine (citokeratina 19), cât şi a celor exprimați în mod obişnuit de celulele endocrine (cromogranina A) şi ajunge la concluzia că celulele endocrine îşi au originea dintr-o celulă stem comună atât pentru pancreasul exocrin, cât şi pentru cel endocrin [7]. De altfel, s-a demonstrat posibilitatea de a se forma celule endocrine producătoare de insulină din **celule stem pancreatice** [7].

GENERALITĂȚI

DEFINIȚIE

TPE sunt **proliferări ale celulelor insulelor Langerhans.** Sunt tumori rare, care se pot manifesta **sporadic,** sau în contextul **sindroa-melor MEN** (*Multiple Endocrine Neoplasia*) **tip I.** TPE pot fi **secretante** şi **nesecretante**, unice sau multiple, simptomatice sau asimptomatice, benigne sau maligne. TPE funcționale **produc în exces un singur tip de hormon,** determinând **un sindrom clinic caracteristic,** ale cărui trăsături depind de tipul celular tumoral (insulinoame, glucagonoame, somatostatinoame, gastrinoame, VIP-oame). Mai rar, tumorile **secretă doi sau mai mulți hormoni** polipeptidici sau, ca răspuns la producția excesivă a unui anume hormon, poate să apară hipersecreția reglatorie a altor hormoni. TPE produc atât **hormoni prezenți în mod normal în pancreas** (insulină, glucagon), cât şi **hormoni care în mod normal sunt sintetizați de alte structuri** (gastrină, VIP – *Vasoactive Intestinal Polipeptide*). TPE nonfuncționale (inactive, clinic silențioase, non-sindromice) nu sunt asociate cu un sindrom hormonal distinct, dar pot avea niveluri hormonale crescute în sânge sau imunoreactivitate în secțiunile de țesut tumoral (PP-oame sau neurotensinoame, tumori cu celule δ sau tumori secretante de somatostatină). **Morfopatologic** pot fi sub formă **tumorală** sau difuză **(hiperplazie difuză)** [10].

TERMINOLOGIE

Termenul de TPE înlocuieşte termenii mai vechi de tumori pancreatice neuroendocrine, tumori ale celulelor insulare, APUD-oame. **Termenul de tumoră pancreatică endocrină este** cel mai puțin confuziv şi, probabil, **cel mai corect.** Datorită faptului că unele dintre celulele de origine sunt celule componente ale sistemului neuroendocrin

difuz, respectiv ale sistemului APUD, parte din TPE, împreună cu tumorile carcinoide, carcinomul tiroidian medular, melanoamele şi feocromocitomul sunt denumite şi APUD-oame [2].

TPE au fost **denumite după tipul de hormon secretat:** insulinoame, gastrinoame, VIP-oame, glucagonoame, somatostatinoame, ACTH-oame, GRF-oame etc. Manifestările clinice sunt determinate de tipul de secreţie internă: dominant hipoglicemii (insulinoame), diaree (VIP-oame) etc. (tabelul 50.5).

Indiferent de tipul de hormon produs, TPE pot fi considerate ca o unitate anatomo-clinică şi de prognostic. În 1994, Capella a propus o clasificare care încearcă să estimeze comportamentul TPE în funcţie de aspectul clinico-patologic, simptomatologie (determinată de secreţia hormonală), diferenţierea histomorfogenetică (atipii, activitate mitotică), prezenţa invaziei locale, vasculare sau perinervoase, prezenţa metastazelor [6]. Astfel, se descriu TPE benigne, *border-line*, cu malignitate redusă şi cu malignitate înaltă. Această clasificare are semnificaţie prognostică importantă, dar de obicei este postoperatorie. Există şi TPE carcinoide, tumori asociate cu hipercalcemie, secretante de calcitonină şi neurotensină [7, 11].

Tabelul 50.5

Tipuri de TPE [11,12]

Tumoră / sindrom	Incidenţa anuală la 1 000 000 locuitori	Simptomul principal	Malignitatea (%)	Hormonul secretat
Gastrinomul sdr. Zollinger-Ellison	0,5–1,5	dureri abdominale (76%) diaree (65%) disfagie/pirozis (10-31%)	60 – 90	Gastrina
Insulinomul	1-2	sdr. hipoglicemic (100%)	< 10	Insulină
VIP-omul sdr. Verner-Morrison,	0,5–0,2	diaree (100%)	> 60	VIP (*Vasoactive Intestinal Polipeptide*)
Glucagonomul	0,01–0,1	dermatite (70-90%), scădere ponderală (66-95%), diaree (40-90%)	50 – 80	Glucagon
Somatostatinomul	f. rar	diaree (40-90%)	> 70	Somatostatină
GRF-omul	?	acromegalie dureri abdominale	> 30	GRF (*Growth Hormone Releasing Factor*)
ACTH-omul	f. rar (4-16% din sdr. Cushing)	sdr. Cushing	> 95	ACTH
TPE asociată cu hipercalcemie	f. rar	sdr. hipercalcemic	84	PTH-RP (*parathyroid hormone related peptide*)
Tumoră carcinoidă pancreatică	< 1% din toate sdr. carcinoide	sdr. carcinoid (diaree, flushing)	77	Serotonină (5-hidroxi-triptamină),
Tumoră secretantă de neurotensină	?	diabet zaharat şi diaree	?	neurotensină
PP-omul*	1–2		> 60	
Tumori nesecretante endocrine pancreatice*	15 – 71% din toate TPE		72%	

* tumoră nesecretantă

ISTORIC

Prima TPE a fost raportată în 1927, când a fost descrisă o metastază tumorală al cărei extract determina hipoglicemie. Există însă studii anterioare ale lui Nicholls şi Sobolev (1902, respectiv 1904) referitoare la existenţa posibilă a unor tumori insulare pancreatice. În 1955, s-a descris asocierea dintre ulcerul peptic sever şi tumoră pancreatică secretantă de gastrină (Zollinger şi

Ellison), iar în 1958 holera pancreatică (sindromul Verner-Morrison). McGovern a descris, în 1966, glucagonomul (diabet zaharat asociat cu eritem necrotic migrator) [11]. Somatostatinomul a fost descris în 1977, tumorile secretante de GRF (*Growth Hormone Releasing Factor*) în 1982, ACTH-oame în anii ’90.

EPIDEMIOLOGIE

TPE sunt afecțiuni rare (1–2% din totalul neoplasmelor endocrine). TPE sunt, de obicei, tumori mici, fiind descoperite la 0,4–1,5% din autopsiile neselectate. Din raportări rezultă o creştere a incidenței generale în ultimii ani datorită progreselor în diagnostic (imagistice, imunhistochimice, biologie moleculară).

Incidența variază între 4 şi 10/1 000 000 locuitori [7, 10]. TPE nefuncționale reprezintă 14–30% din totalul tumorilor endocrine ale pancreasului. Clasic, insulinomul era considerat cea mai frecventă TPE [12]. Studii recente consideră că incidența anuală a gastrinoamelor este egală cu a insulinoamelor: 0,5–3/ 1 000 000 locuitori [7]. Incidența celorlalte tipuri de TPE este redată în tabelul 50.5. Formele sporadice sunt mai obişnuite decât cele care apar în cadrul MEN 1. Cu excepția gastrinomului, aproape toate tumorile au o incidență uşor crescută la femei. TPE apar la pacienți cu vârste între 30–60 ani, fiind raportate cazuri şi la vârste extreme (nou-născuți) [2].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

TPE au trăsături morfopatologice comune. **Macroscopic**, sunt mase solitare, parțial sau complet încapsulate. Culoarea poate varia de la gri palid la cafeniu-roşiatic, de la roz/roşu la galben şi depinde de cantitatea de stromă, de vascularizație, de prezența sau absența unei cantități mari de lipide. Fibroza este uneori marcată, iar degenerarea chistică este rară. Diametrul este de obicei între 1–5 cm. Dintre tumorile funcționale, insulinoamele sunt de obicei mai mici (sub 2 cm) decât glucagonoamele, somatostatinoame, gastrinoame, VIP-oame, dar mărimea tumorii nu are legătură cu severitatea simptomatologiei hormonal indusă. Tumorile nonfuncționale sunt în general mai mari de 2 cm în diametru. Ele sunt detectate relativ târziu deoarece sunt asimptomatice. Tumorile cu diametru peste 2 cm au un risc mare de malignitate, iar cele peste 3 cm sunt, de obicei, maligne [2, 6].

Aspectul microscopic care sugerează o TPE este caracterizat prin tendința majorității celulelor de a fi uniforme şi prin relația strânsă a celulelor neoplazice cu numeroase vase sanguine mici. Mitozele sunt rare. Sunt descrise trei *pattern*-uri microscopice, singulare sau în combinație: 1. în formă de panglică, trabecular sau spiralat; 2. formațiuni acinare sau asemănătoare ductelor; 3. solid, difuz sau medular [2]. **Celulele** sunt relativ uniforme, au o citoplasmă eozinofilică granulară fină şi un nucleu rotund sau ovalar localizat central cu un nucleol distinct. Ocazional au fost observate celule clare, celule *lipid-rich* vacuolizate, aspecte *rabdoide* sau *oncocitare*. Coloraţii speciale evidențiază în citoplasmă: glicogen (colorația PAS) redus sau absent; α1-antitripsină (colorația PAS), intracitoplasmatic sau extracelular, sub formă de globule; granule argirofile (impregnare argentică – colorația Grimelius); lipide neutre, conferind aspect de citoplasmă spumoasă [6]. Cantitatea **stromei** şi gradul de fibroză variază. În general, tiparul histologic al tumorii nu poate concluziona asupra statusului funcțional sau tipului de hormon produs. Există două excepții de la această regulă: depozitele de amiloid indică insulinoamele şi structurile glandulare conținând corpi psamomatoşi caracterizează tumorile duodenale periampulare secretante de somatostatină [6].

Ultrastructural, celulele tumorale prezintă granule electron-dense care conțin diferite peptide, amine, enolază-neuron specifică, sinaptofisină, cromogranină A şi C. Substanțele hormonale sintetizate sunt înmagazinate intracitoplasmatic în formațiuni microveziculare, care constituie granulele de secreție. Membranele acestor granule pot fi evidențiate cu anticorpi anti-cromogranină (A, B/secretogranina I, C/secretogranina II) anticorpi anti-sinaptofisină. Alți anticorpi monoclonali care pot fi folosiți pentru elementele endocrine ale pancreasului sunt anti-enolază neuron-specifică (marker universal pentru hiperplazia şi neoplazia celulelor APUD) şi anti-Leu 7. Populațiile celulare

pot fi individualizate şi prin anticorpi dirijaţi specific contra hormonilor sintetizaţi de fiecare tip celular în parte [6, 7].

Studii imunohistochimice (IHC) au demonstrat faptul că peste 50% din TPE sunt frecvent multihormonale, însă este foarte dificil sau chiar imposibil, în unele situaţii, să stabileşti care din hormonii prezenţi în tumoră are importanţă din punct de vedere clinic. De aceea, **TPE trebuie clasificate după tipul de sindrom clinic manifest** şi, respectiv, **hormonul implicat** în acest sindrom**,** şi nu după diferenţierile imunohistochimice [7].

Transformarea malignă poate fi stabilită numai la acei pacienţi la care s-a demonstrat prezenţa metastazelor în limfoganglioni sau ficat, invazia sau infiltrarea în organele adiacente sau invazia vasculară. Criteriile de malignitate sunt redate în tabelul 50.6.

Tabelul 50.6

Criterii de malignitate în TPE

Macroscopic	metastaze invazia organelor vecine şi a vaselor
Dimensiunea	> 3 cm de obicei maligne > 6 cm, aproape întotdeauna maligne
Criterii histologice	index mitotic crescut > 2 / 10HPF necroză tumorală invazia ţesutului pancreatic înconjurător, a limfaticelor sau spaţiilor perinervoase
TPE non-secretantă	89% din TPE ≤ 20 mm = benigne 71% din TPE > 20 mm = maligne
criterii imunohistochimice	telomeraza, Ki67 (>2%), PCNA

Activitatea mitotică crescută sugerează un prognostic sever. Ploidia nucleară nu diferenţiază tumorile benigne de cele maligne, dar aneuploidia este asociată cu agresivitate crescută şi malignitate. Nici coloraţia imunohistochimică nu permite diferenţierea netă dintre tumorile maligne şi cele benigne. Totuşi, studiile bazate pe utilizarea anticorpului monoclonal anti-CD44 au rezultate promiţătoare. TPE exprimă CD44 şi izoformele CD44 în mod diferit. Imam a arătat că expresia a două izoforme CD44 (v6 şi v9) pare să fie legată mai mult de formele benigne, şi poate servi ca predictor pentru un prognostic bun [2]. Pe lângă producţia de multiple peptide, TPE exprimă frecvent *lanţul a* şi, mai puţin frecvent, *lanţul b* al HCG umane – expresiile acestora corelându-se cu malignitatea [2]. De asemenea, activitatea telomerazei în TPE poate fi utilă pentru diferenţierea tumorilor benigne de cele maligne, evidenţierea activării telomerazei fiind un marker predictiv pentru malignitate [2]. Celulele exprimând antigenul Ki-67 şi un număr crescut de nuclei care conţin PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) sunt considerate ca indicatori de malignitate [13].

Stadializare şi prognostic. Pentru TPE nu există sistem de stadializare, UICC sau TNM. Cel mai important semn de evidenţă a malignităţii sunt metastazele în limfonodulii regionali, în ficat sau invazia organelor adiacente.

MARKERI TUMORALI ŞI MODIFICĂRI GENETICE ÎN TPE

Mai multe studii din ultimii ani prezintă argumente critice pentru implicarea unor factori genetici în patogenia TPE, şi propun sau validează markeri specifici utili diagnosticului precoce, diagnosticului diferenţial, şi eventual prognosticului şi monitorizării.

Celulele insulare produc substanţe ce pot fi folosite drept markeri pentru diagnostic şi *follow-up*: cromogranina A, B, sinaptofizina, enolază neuronal specifică, Leu7, subunităţi de gonadotrofină corionică (HCG). Celulele β sunt echipate cu transportorul de glucoză tip 2, care leagă glucoza şi controlează difuziunea transmembranară a acesteia. De asemenea, celulele insulare conţin Zn-metaloproteinaze, dar şi inhibitorii lor, metalo-thioneină, precum şi factori de creştere *insulin-like* [8,9]. Nivelurile ridicate de sinaptofizină şi Leu-7 se asociază cu o agresivitate redusă a TPE.

PTH-RP (Parathyroid Hormone-Related Protein) este produs de majoritatea TPE, sinteza fiind realizată prin clivarea enzimatică a unui precursor, pro-PTH-RP. Clivarea este controlată de *furină*. Furina şi PTH-RP ar putea fi markeri diagnostici în insulinoame [14].

CDX2 este un factor de transcripţie prezent atât în adenocarcinoamele intestinale, cât şi în TPE,

care este susținut ca marker pentru diagnosticul tumorilor endocrine oculte [15].

Cohen [16] include între markerii pentru TPE *neuropilina-2*, o proteină transmembranară coreceptor pentru factorii de creştere endotelială ai familiei VEGF, precum şi pentru alți receptori. Neuropilina este implicată în proliferarea limfaticelor intratumorale; gradul de expresie al VEGF-C este proporțional cu gradul de malignitate al TPE (metastazare rapidă) [17, 18]. Expresia *VEGF-C* la nivelul TPE se corelează cu producerea glucagonului şi a polipeptidului pancreatic.

CD99 este un marker util diferențierii TPE (pozitive) de adenocarcinoame (negative pentru CD99) [19]. Pierderea expresiei CD 99 se corelează cu o malignitate crescută a TPE. Expresia crescută a *VCP (valosin-containing protein)* [20] şi mai ales de *Ki-67* [6] la nivelul celulelor TPE reprezintă argumente statistice importante pentru caracterul malign al TPE [20]. În contrast, expresia receptorului CD44v6 şi CD44v9 se corelează cu fenotipul benign.

Trombomodulina, un factor endotelial cu rol anticoagulant, este specifică insulinoamelor. Supraexpresia ei se asociază cu o rată scăzută a metastazării [21]**.**

Neuroendocrine secretory protein-55 (NESP-55) este o cromogranină specifică TPE şi feocromocitoamelor; ea permite diferențierea metastazelor acestora de metastazele tumorilor carcinoide cu alte localizări (ileon, stomac etc.) [22].

Prezența markerului *CK 19 (citokeratina 19)* (specifică pentru celulele pancreatice ductale maligne) se asociază cu prezența necrozei, invaziei vasculare şi perineuronale (toate caractere de malignitate) [23].

TPE exprimă de asemenea, numeroase proteine sinaptice: *synaptic vesicle protein 2 (SV2)*, *vesicular monoamine transporter 1 şi 2 (VMAT 1 şi 2)*. SV2 este prezent în toate TPE, precum şi în tumorile stromale gastrointestinale, dar lipseşte în adenocarcinoame. VMAT 1 şi 2 sunt prezente în tumorile carcinoide (gastrointestinale şi pancreatice) [24].

Histidine decarboxylase (HDC) prezentă pe celulele α şi β insulare normale este o enzimă care decarboxilează histidina în histamină şi este exprimată în 77% din TPE secretante şi nesecretante [25].

Majoritatea celulelor insulare au receptori pentru somatostatină decelabili în marcaje de imunohistochimie. Expresia lor reprezintă indicație pentru tratamentului cu octreotid în TPE. De asemenea, scintigrafia cu somatostatină marcată permite precizarea diagnosticului topografic în TPE [26]**.**

Existența **mutațiilor genetice în TPE** a fost demonstrată atât în formele sporadice, cât mai ales în MEN [27]. Cele mai frecvente alterări sunt localizate la nivelul locațiilor cromozomiale 3p, 3q, 11p, 11q, 16p, 22q [28] şi au ca țintă oncogene şi gene supresoare tumorale.

Expresia *oncogenei K-ras şi mutațiile genei p53* sunt excepționale în TPE. Când sunt decelate, reprezintă marker de malignitate [6].

Delețiile de la nivelul 3p şi 11q13 au fost găsite în 92% din TPE maligne, iar mutațiile de la nivelul 18q21 sunt frecvente în tumorile carcinoide.

Alterarea *cromozomului 22q*, în regiunea 22q12, a evidențiat că delețiile la acest nivel se asociază cu o rată crescută a metastazelor la distanță a TPE (implicând o posibilă genă tumorală supresoare) [28].

Cromozomul 15q este locul genei tumorale supresoare *Smad3*, codantă pentru moleculă *TGFβ* implicată în producția de menină. Smad3 influențează apariția TPE cel mai probabil ca urmare a acestui mecanism indirect, şi nu din poziția unei gene supresoare propriu-zise [29].

Alterările genei supresoare *p16/MTS1* apar în 50 – 92% din TPE. De asemenea, sunt întâlnite şi alte mutații: gena *DPC4/Smad4,* amplificarea proto-oncogenei *HER-2/neu*, deleții posibile ale unor gene supresoare tumorale de la nivelul cromozomilor 1, 3p [7].

Gumbs [30] a raportat supraexpresia proto-oncogenei *Sm-like mARN* în 47% din TPE examinate şi 82% din metastazele hepatice ale TPE.

Supraexpresia *genei supresoare p27* a fost descrisă si în TPE benigne şi cele maligne [31].

MEN (cu transmitere dominant autosomală) include, printre altele, o mutație la nivelul exonului 10 al genei ce codează *menina*, gena localizată in cromozomul 11 [7].

ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ÎN TPE

În evaluarea unei TPE există mai multe etape: identificarea sindromului clinic caracteristic (tabelul 50.5), diagnosticul imagistic (localizarea tumorii, prezența metastazelor etc.), diagnosticul histopatologic cu încadrarea într-una din clasele Capella (benign, *border-line*, cu malignitate redusă, cu malignitate înaltă), diagnosticul imunohistochimic cu decelarea markerilor ce permit aprecierea prognosticului, eficiența tratamentului medical şi dispensarizarea (CK 19, VEGF-C, receptorul pentru somatostatină etc.), stabilirea indicației de tratament chirurgical.

DIAGNOSTIC CLINIC

Tabloul clinic variază în funcție de tipul de hormon secretat. În cazul tumorilor secretante diagnosticul este mai precoce, datorită simptomelor caracteristice (insulinoame), TPE fiind descoperite în stadii incipiente. În TPE nonfuncționale, simptomatologia este determinată doar de prezența tumorii (invazie, compresiune), pacientul prezentându-se în stadii avansate, cu diferite complicații: hemoragie digestivă superioară (invazia stomacului sau duodenului, hipertensiune portală), sindroame ocluzive (invazia colonului), icter mecanic sau stenoză digestivă înaltă. Multe TPE, mai ales cele nesecretante, de mici dimensiuni sunt descoperite întâmplător la un examen ecografic sau CT efectuat pentru altă patologie.

Ancheta familială permite identificarea familiilor cu MEN1 şi introducerea lor în programe de screening pentru diagnosticul precoce al TPE.

EXPLORĂRI DE LABORATOR

Probele de laborator uzuale sunt nespecifice în majoritatea cazurilor. În unele tumori există diferite teste şi tehnici care permit precizarea diagnosticului (insulinoame). Tumorile mari se asociază cu modificări ale probelor biologice în funcție de complicații: scăderea hematocritului şi hemoglobinei (HDS), hiperbilirubinemie (icter), alcaloză hipercloremică (stenoză digestivă), hipoproteinemie etc.

Determinarea concentrației peptidelor în sânge permite diagnosticul formelor secretante de TPE (tabelul 50.7). Dozarea se poate realiza prin tehnici *biologice* (*Bioassay* – se mai foloseşte doar pentru colecistokinină [10]), *imunologice* (RIA – *Radio Immuno Assay*) şi *imuno-enzimatice*.

O mare importanță o au *markerii tumorali* care, în prezent, nu permit un diagnostic precoce. Diferitele substanțe se pot pune în evidență prin tehnici de imunohistochimie, colorații speciale şi tehnici de biologie moleculară (*polymerase chain reaction* – PCR). Doar indexul Ki-67 crescut este considerat ca un marker important de malignitate.

Dozajul hormonal selectiv permite reperarea hipersecreției hormonale prin cateterism portal sau arterial selectiv şi dozaj hormonal. Tehnica este folosită intraoperator sau asociată arteriografiei [10].

Tabelul 50.7

Concentrații plasmatice ale principalilor hormoni [10]

Insulină	3 – 21 μUI/ml	–
Glucagon	< 180 pg/ml	< 50 pmol/l
Gastrină	< 150 pg/ml	< 40 pmol/l
VIP	< 50 pg/ml	< 20 pmol/l
Somatostatină	< 100 pg/ml	< 50 pmol/l
GIP	125 – 500 pg/ml	–
PP	< 500 pg/ml	<200 pmol/l
Substanța P	< 20 pg/ml	–
Neurotensină	–	< 200 pmol/l
Secretină	–	< 6 pmol/l
Motilină	< 300 pg/ml	–

DIAGNOSTIC IMAGISTIC

Investigațiile imagistice importante în precizarea diagnosticului pozitiv şi aprecierea indicației terapeutice sunt necesare pentru evidențierea tumorii primare sau a metastazelor (ecografie, CT, IRM, scintigrafie etc.) şi pentru a aprecia efectele hormonilor asupra organelor țintă (radiografia eso-gastro-duodenală cu substanță de contrast–gastrinom).

Ecografia poate evidenția existența unei leziuni pancreatice de peste 1cm. Sensibilitatea acestei tehnici variază de la 9 la 48%. Aspectul ecografic este al unei formațiuni neomogene sau hipoecogene. Nu există criterii ecografice care să diferențieze TPE de restul tumorilor pancreatice. Tumorile sub 2 cm „scapă" frecvent examenului ecografic standard. Ecografia permite ghidarea

unei puncţii percutane pentru efectuarea examenului histologic, teste imunohistochimice sau determinarea diferitelor mutaţii genetice. Explorarea identifică adenopatiile regionale şi eventualele metastaze.

Eco-enhanced power Doppler sonography (examen ecoabdominal după injectarea de levovist), este o tehnică non-invazivă ce permite evidenţierea TPE datorită hipervascularizaţiei acestora. Metoda are o sensibilitate de 94% şi specificitate de 96%, fiind superioară chiar scintigrafiei cu octreotid [32].

Ecoendoscopia poate evidenţia tumorile pancreatice de dimensiuni mici cu o sensibilitate superioară CT pentru tumorile sub 4 cm (de peste 95%), iar puncţia cu ac fin, ghidată, efectuată atât din tumoră, cât şi din limfonodulii regionali accesibili, permite şi diagnosticul histologic [33, 34]. Sensibilitatea metodei este de circa 85% pentru insulinoame, 75% pentru gastrinoamele cu localizare pancreatică şi 57% pentru metastazele limfatice ale gastrinoamelor.

Radiografia eso-gastro-duodenală cu substanţă de contrast are indicaţii restrânse în diagnosticul TPE. În gastrinoame evidenţiază prezenţa ulcerelor şi modificările mucoasei gastrice. TPE voluminoase, localizate cefalic amprentează duodenul şi/sau antrul gastric.

Computer tomografia (CT) abdominală cu dublu contrast (administrare per os şi intravenoasă a unui marker radioopac) permite localizarea tumorii, a raporturilor anatomice (vase mezenterice, portă, stomac, colon) şi existenţa metastazelor hepatice sau ganglionare. CT spiral are sensibilitate şi specificitate superioară. Dacă explorarea în timpul arterial dă rezultate incerte, se recomandă continuarea investigaţiei şi în timpul venos-portal. Se poate efectua puncţia cu ac fin a tumorii, ghidată CT, dar cu rezultate mai slabe decât puncţia ghidată eco-endoscopic [35].

Imageria prin Rezonanţa Magnetică (IRM) are o sensibilitate şi specificitate superioară CT standard. Permite detectarea tumorilor pancreatice de mici dimensiuni. De obicei, TPE apar ca formaţiuni cu semnal variabil (slab, moderat, puternic) în diferiţi timpi de examinare IRM. Există studii care consideră că CT şi mai ales CT-spiral este superior explorării IRM în TPE [36]. Se consideră că asocierea CT şi IRM este recomandată pentru localizarea precisă a tumorii şi stabilirea raporturilor cu structurile vecine. În cazul tumorilor voluminoase, cu compresiune pe arborele biliar, IIRM prin *MRCP* poate evidenţia obstacolul pancreatic şi permite diagnosticul diferenţial al icterului obstructiv.

Arteriografia selectivă (trunchiul celiac, artera mezenterică superioară) şi *supraselectivă* (gastro-duodenală) are sensibilitate de 70% şi permite localizarea şi dimensiunile tumorilor care au o vascularizaţie suficient de bogată pentru a da o imagine radiologică sugestivă.

ERCP (colangiopancreatografia retrogradă endoscopică) este utilă în tumorile cefalice voluminoase cu icter obstructiv, pentru precizarea obstacolului şi în TPE (nefuncţionale) cu creştere intraductală [37].

Scintigrafia este o tehnică valoroasă pentru diagnosticul TPE. Multiplii receptori membranari ai celulelor membranare pot fi ţinte pentru diferite substanţe marcate cu radionuclizi. Aproximativ 70–100% din celulele endocrine pancreatice au receptori pentru somatostatin [10]; astfel, în anii ’80 a fost pusă la punct scintigrafia cu analogi de somatostatin marcaţi cu indiu (^{111}In). Tehnica este cunoscută în literatură ca *octreoscan* sau *somatostatin receptor scintigraphy*. Cu excepţia insulinoamelor (sensibilitate de sub 50% [7, 34]), sensibilitatea tehnicii variază între 60–90% [60]. De asemenea, tehnica are avantajul explorării întregului corp şi poate decela metastazele abdominale şi extra-abdominale. Pentru gastrinoame tehnica are o sensibilitate de 20–65% [34]. În cazul MEN 1 poate evidenţia focarele de fixaţie hipofizară şi suprarenaliană. Permite aprecierea eficacităţii tratamentului cu somatostatin în unele TPE. Caracteristicile biologice ale TPE (receptori, metabolism, diferenţiere etc.) permit interpretarea fixării radiotrasorului ca factor de prognostic şi răspuns la tratament. Marcarea somatostatinului cu ytriu (^{90}Y) (radiaţii β) va permite radioterapia internă ţintită cu acţiune asupra tuturor celulelor tumorale diseminate în organism [38].

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) standard nu este indicată în TPE. Totuşi, studii recente au utilizat amine marcate cu carbon (^{11}C)

precursoare a L-dihydroxyphenylalanine şi 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) [39]. În TPE carcinoide, metoda s-a dovedit superioară CT, IRM şi octreoscan şi a permis monitorizarea tratamentului [39].

Laparoscopia exploratorie evidenţiează metastazele hepatice, peritoneale şi ganglionare. *Ecografia laparoscopică* este utilă şi permite diagnosticul pozitiv, stadializarea, aprecierea rezecabilităţii şi recoltarea de biopsii din metastaze şi ganglioni pentru examen histologic [40].

DIAGNOSTIC HISTOLOGIC

Puncţia cu ac fin (Fine Needle Biopsy – FNB) este o metodă utilă în investigarea TPE, a limfonodulilor regionali şi a metastazelor. Se poate efectua percutanat, ghidată ecografic sau CT, dar mai ales transduodenal, sub ghidaj eco-endoscopic. Specimenele sunt examinate în microscopie optică, colorații standard sau imuno-histochimie (uzual pentru chromogranine şi sinaptofisin) dar şi electronică; se pot decela prin tehnici de biologie moleculară şi aberaţiile genetice [41]. Frotiul este de obicei uniform celularizat şi compus din populaţii celulare relativ monotone, aranjate predominant singure, dar de asemenea, pot fi legate în ciorchine sau pseudorozete. Conturul este ovoid, au nuclei fin conturaţi, *pattern* al cromatinei sare şi piper. Citoplasma este amfofilică şi variază în cantitate şi densitate. Unele celule sunt lipsite de citoplasmă, altele au citoplasmă abundentă cu aspect plasmacitoid. Examenul histologic va permite precizarea diagnosticului pozitiv de TPE, aprecierea gradului de malignitate (clasificarea histologică Capella) şi diferenţierea de alte afecţiuni pancreatice.

În evaluarea unei TPE sunt necesare: secţiuni seriate multiple, colorații argentice pentru demonstrarea granulelor argirofile, IHC (antigen carcinoembrionar, sinaptofisină, cromogranină, hormoni pancreatici specifici, hormoni gastro-intestinali specifici), microscopie electronică.

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN TPE

Tratamentul medical se adresează TPE secretante sau în complicaţii; astfel, în gastrinom se administrează inhibitori de protoni, echilibrarea hidro-electrolitică este esenţială în VIP-om, suplimentele de Zn sunt benefice în glucagonom. Tratamentul cu octreotid dă rezultate în unele cazuri.

Tratamentul chirurgical cuprinde *intervenţii patogenice*, *curative* şi *intervenţii paleative*. Este obligatorie explorarea minuţioasă a pancreasului vizual şi palpator, asociată cu ecografie intra-operatorie; aceasta impune deschiderea micului epiploon şi a ligamentului gastrocolic şi abordul feţei posterioare prin decolare duodeno-pancreatică.

Intervenţiile patogenice sunt indicate în sindromul Zollinger-Ellison (gastrinom), când localizarea tumorii nu poate fi precizată, când există metastaze sau pacientul nu răspunde la tratamentul medical [4]. Intervenţia constă în gastrectomie totală cu refacerea tranzitului printr-un montaj în „Y" à la Roux sau în omega.

Tratamentul chirurgical curativ – pentru tumorile benigne este indicată enucleerea şi enucleorezecţia. Ecografia intraoperatorie (clasică sau laparoscopică) permite localizarea precisă a tumorii şi decelarea altor leziuni tumorale pancreatice (în formele difuze). În unele cazuri tumora nu poate fi localizată şi se recurge la cateterizarea selectivă a venelor cu prelevarea de probe sanguine pentru dozări hormonale, încercându-se astfel localizarea tumorii. Pentru localizările cefalice se practică duodenopancreatectomia cefalică (DPC) după tehnica Whipple. Datorită malignităţii reduse, în TPE este licită DPC cu prezervarea pilorului. Examenul extemporaneu al marginilor de rezecţie şi al limfonodulilor regionali este util.

Pentru localizările corporeale se poate efectua pancreatectomia centrală [43] sau splenopancreatectomia stângă. Pancreatectomia stângă cu prezervarea splinei este licită şi se poate efectua şi pe cale laparoscopică [44]. Pentru tumorile multicentrice sau formele difuze se poate efectua pancreatectomia totală [42]. Limfadenectomiile se fac de rutină în TPE maligne (influenţează supravieţuirea). Tendinţa actuală este a unui tratament chirurgical agresiv, chiar în formele „local avansate", criteriile de non-rezecabilitate fiind prezenţa metastazelor multiple şi invazia vaselor mezenterice şi/sau a trunchiului celiac [42].

Intervenţiile conservatoare (enucleere, pancreatectomie stângă cu sau fără prezervarea splinei) se pot efectua şi laparoscopic, spitalizarea postoperatorie fiind mult redusă [40].

Tratamentul chirurgical paleativ

Prezenţa formelor multicentrice poate impune o rezecţie pancreatică de reducere (debulking) urmată de tratament medical sau adjuvant [10]. Când există TPE nerezecabile cefalice cu icter obstructiv sau stenoză digestivă înaltă sunt recomandate derivaţii bilio-digestive şi/sau gastro-enteroanastomoze, efectuate clasic sau laparoscopic. Plasarea unor stenturi prin radiologie intervenţională sau endoscopie intervenţională este o alternativă în sindroamele icterice; de asemenea, în unele cazuri se poate efectua drenajul biliar percutan (radiologie intervenţională), fie ca o etapă intermediară înainte de rezecţie pentru ameliorarea stării generale a bolnavului, fie definitiv.

Metastazele hepatice pot fi tratate prin plasarea unui cateter de chimioterapie intra-arterială sau termonecroză prin radiofrecvenţă (clasică sau laparoscopică), sau chiar rezecţie hepatică când sunt localizate într-un singur segment/lob hepatic. Chimioembolizarea oferă rezultate favorabile.

Tratamentul adjuvant

Chimioterapia are rezultate inconstante în TPE. Se folosesc diferite chimioterapice. Tripla asociere streptozocin + doxorubicină + 5-fluorouracil dă rezultatele cele mai bune. Asocierea la CHT a α interferonului + octreotid are rezultate pozitive [45,46].

Terapia hormonală. Cu excepţia insulinoamelor, 90% dintre TPE răspund la tratamentul cu octreotid. Scăderea dimesniunilor tumorii primare este raportată la circa 17% dintre pacienţi, iar regresia simptomatologiei apare la peste 80% din bolnavi [7].

Radioterapia internă prin administrarea de substanţe radioactive (radiaţii β) legate de diferite peptide a fost folosită cu rezultate încurajatoare – octreotid – ytriu (^{90}Y). Acest tratament are avantajul că acţionează asupra tuturor celulelor maligne cu receptori pentru somatostatină [38].

Transplantul hepatic este recomandat în metastazele hepatice ale TPE, la pacienţi tineri. Se pare că supravieţuirea la 5 ani depăşeşte 45% [7].

Supravieţuirea după rezecţiile pancreatice pentru TPE este variabilă. Schindl [47] raportează pentru insulinoame o supravieţuire la 5 ani de 97±3%, pentru gastrinoame 50±18%, alte TPE funcţionale 83±15% şi pentru TPE non-funcţionale 63±11%. Aceeaşi autori consideră că TPE benigne şi border-line au o supravieţuire la 5 ani de 100% [47]. Hochwald S.N. [48], pe un studiu efectuat pe 136 bolnavi cu diferite TPE, consideră că singurii factori prognostici în raport cu supravieţuirea sunt numărul mitozelor, prezenţa necrozei şi a metastazelor. Analiza multivariabilă în grupul considerat benign sau *border-line* a evidenţiat chiar prezenţa unor tumori agresive.

FORME CLINICE DE TPE

NEOPLAZII ENDOCRINE MULTIPLE (MEN)

Neoplaziile endocrine multiple sunt sindroame caracterizate prin asocierea simultană sau succesivă a proliferării benigne sau maligne din cel puţin două glande endocrine [10]. În majoritatea cazurilor MEN este familial, afecţiunea transmiţându-se dominant autosomal.

Există trei tipuri distincte de MEN: MEN I (sindromul Wermer), MEN IIa (sindromul Sipple) şi MEN IIb (sindromul Shimcke). Singura MEN ce interesează pancreasul endocrin este MEN I şi se caracterizează prin hiperparatiroidism (adenoame, hiperplazie) şi TPE; pot fi prezente şi afecţiuni pituitare, adenoame tiroidiene şi ale suprarenalei, dar nu feocromocitom sau carcinom medular tiroidian [49–53]. Cele mai frecvente afecţiuni adenohipofizare sunt prolactinoamele (21–65%) şi tumorile secretante de somatotrop [50]. Detaliile acestor afecţiuni vor fi discutate în capitolul MEN.

SINDROAME EREDITARE ASOCIATE CU TPE

Există o serie de afecţiuni ereditare asociate cu o incidenţă crescută a TPE: boala von Hippel-Lindau, neurofibromatoza von Recklinghausen şi scleroza tuberoasă (boala Bourneville) [7].

1. **Boala von Hippel-Lindau** este o afecţiune rară (1/36000 nou-născuţi), transmisă dominant autosomal, caracterizată prin: hemangioblastoame

la nivelul creierului, cerebelului şi/sau măduvei spinării, hemangioblastoame retiniene, chisturi renale sau carcinom renal, feocromocitom, TPE sau/şi chisturi pancreatice multiple. Hemangioblastomul retinian a fost descris de oftalmologul Eugen von Hippel (1911), iar în 1927 A. Lindau a stabilit legătura dintre hemangiomul retinian şi prezența celorlalte leziuni viscerale. Afecțiunea este determinată de un defect genetic la nivelul cromozomului 3 (3p25, p26) locus care codează o proteină de 213 aminoacizi care funcționează ca factor de transcripție sau genă supresoare tumorală. De asemenea, pacienții au niveluri crescute de VEGF (*vascular endothelial growth factor*). TPE apar la 10–17% dintre pacienți; de regulă sunt tumori nefuncționale, deşi s-au descris şi cazuri de insulinoame şi VIP-oame [7].

Tratamentul este chirurgical şi se adresează localizărilor tumorale. Radioterapia stereotaxică este, de asemenea, utilizată în localizările cerebrale şi medulare. În cele retiniene, se preferă exereza chirurgicală sau coagularea laser. TPE şi leziunile renale trebuie rezecate chirurgical.

2. Există două entități anatomo-clinice de **neurofibromatoză von Recklinghausen:** neurofibromatoza tip I (NF I) caracterizată printr-un defect la nivelul cromozomului 17q11.2 care codează o proteină de 2845 aminoacizi, neurofibromina şi neurofibromatoza tip II (NF II). NF I se manifestă clinic prin prezența a numeroase neurofibroame cutanate şi pete *café-au-lait* (fig. 50.44). Pot să apară hamartoame la nivelul irisului – nodulii Lisch. În peste 12% din cazuri afecțiunea se asociază cu TPE sau tumori endocrine duodenale periampulare; de regulă, acestea sunt somatostatinoame, deşi sunt şi cazuri rare de insulinoame şi gastrinoame [7]. Neurofibromatoza tip II interesează mai ales nervul acustico-vestibular şi se caracterizează prin surditate şi sindroame neurologice de trunchi cerebral [55].

Figura 50.44. Neurofibromatoza von Recklinghausen.

3. Scleroza tuberoasă (boala Bourneville) se caracterizează prin prezența a numeroase leziuni cutanate polimorfe (pete albe, adenoame sebacee, angiofibroame cutanate, fibroame periungheale) asociate cu malformații şi tumori ale sistemului nervos central. Pot fi prezente şi tumori miocardice (rabdomiosarcoame) şi angioleiomioame renale, hepatice, a glandelor suprarenale. A fost raportată asocierea afecțiunii cu TPE nonfuncționale sau funcționale (insulinoame şi gastrinoame) [55]. Afecțiunea este determinată de mutația la nivelul unor proteine: hamartina (gena TSC 1, crs. 9q34) sau tuberina (TSC 2, crs. 16p13.3) [55].

INSULINOAMELE

Insulinomul este o tumoră derivată din celulele beta insulare, caracterizată prin hipersecreție de insulină, autonom de sistemul de reglare a glicemiei. Clasic este considerată cea mai frecventă TPE, reprezentând mai mult de 75–80% din tumorile sporadice funcționale ale pancreasului endocrin [3]. Aproximativ 10% din insulinoame sunt asociate cu MEN 1 (unde apar ca multiple micro şi macroinsulinoame). Majoritatea sunt benigne (90–95%). În caracterizarea sintetică a insulinoamelor poate fi aplicată regula lui 9: sunt sporadice în 90% din cazuri, solitare în 90%,

benigne în 90%, sub 5 cm în 90% şi localizate intrapancreatic (cel mai frecvent apar la nivelul corpului şi cozii) în 95% din cazuri [3]. Sunt citate şi alte localizări în afara pancreasului: stomac, duoden, diverticul Meckel, căile biliare, mare epiploon. Insulinoamele sunt în general mici (1–2 cm diametru, uneori doar 1 mm), formele maligne au dimensiuni mari (peste 6 cm).

Primul caz a fost descris în 1902 de Nicholls şi doi ani mai târziu Sobolev a descris hipertrofia insulelor Langerhans. În 1908 Lane diferenţiază două tipuri de celule insulare (α şi β). Hiperinsulinismul a fost introdus în 1924, iar Wilder în 1927, la un bolnav cu hipersinsulinism găseşte metastaze hepatice din care evidenţiază cantităţi mari de insulină [7].

Epidemiologie

Incidenţa insulinoamelor este de 0,1 – 2 cazuri noi anual la 100 000 locuitori. Frecvenţa în studiile necropsice este de circa 0,08%. Repartiţia pe sexe este egală, vârsta medie fiind de 50 ani. Juvara raportează ca extreme de vârstă 12–72 ani [56].

Patogenie

Un insulinom poate fi determinat genetic. Modificările genei specifice sunt studiate în prezent, în mod particular în legătură cu MEN 1. Asocierea cu MEN este rară, doar 4% din pacienţii cu afectare poliglandulară având un insulinom [7].

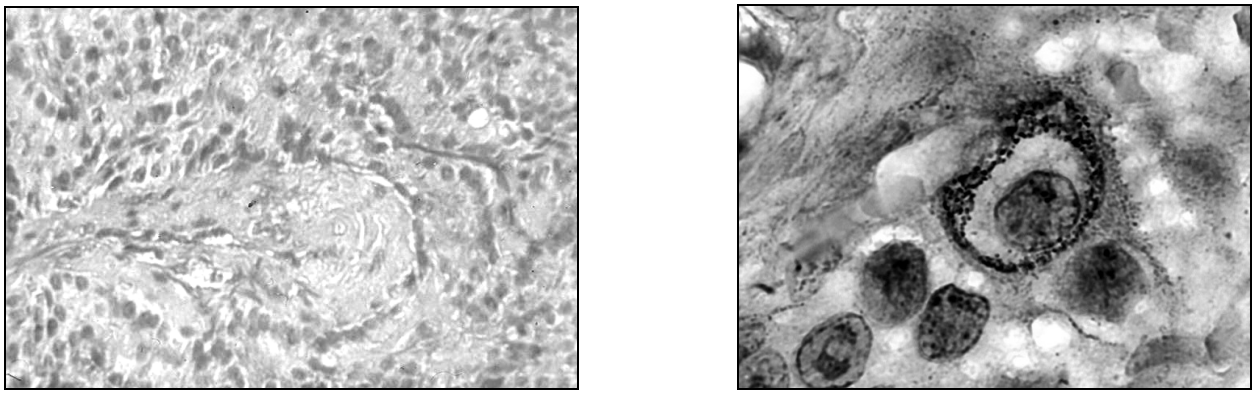
Sinteza insulinei în celulele beta se realizează în reticulul endoplasmatic. La acest nivel din pre-proinsulină se eliberează proinsulina care este transferată în aparatul Golgi. Proinsulina este formată dintr-un lanţ alfa şi unul beta legate de peptidul C. Sub acţiunea unei proteaze, această legătură este scindată şi se eliberează echimolar peptid C şi insulină. În curentul sanguin sunt eliberate insulină, peptid C şi proinsulină, raportul dintre aceste substanţe fiind modificat în insulinom.

Anatomie patologică

Celulele din insulinom seamănă cu celulele beta normale, prezentând patru tipuri histologice: solid, trabecular, tubular sau acinar şi mixt. Tumora prezintă adesea o reacţie desmoplastică, şi în stromă poate fi găsit amiloid. Componenta caracteristică este polipeptidul amiloid insular (PPAI) sau amilina, care poate fi identificată imunhistochimic.

Histologic insulinoamele sunt clasificate în adenoame, tumori chistice, border-line şi carcinoame.

Adenoamele sunt benigne, pot fi unice sau multiple cu dimensiuni variabile (micro- şi macroadenoame) (fig. 50.45). Macroscopic apar ca tumori bine încapsulate, rotunde, roz-roşietice, gălbui sau violacee, de consistenţă asemănătoare cu parenchimul pancreatic normal. Pot fi superficiale sau localizate în profunzimea glandei, având raporturi variabile cu ductele excretorii pancreatice (importante pentru enucleeri). Pot coexista leziuni de pancreatită cronică, alte TPE (funcţionale sau non-funcţionale) sau leziuni difuze (adenomatoză, hiperplazie) [56].



a b

Figura 50.45. Insulinom pancreatic – aspect microscopic: a. coloraţie hematoxilină-eozină; arhitectură mixtă, trabeculară şi solidă cu stromă sclerohialină asociată; ob. 10×; b. coloraţie Grimelius, granulaţii endocrine intracitoplasmatice; ob. 100×; colecţia Departamentului de morfopatologie, Spital „Sf. Spiridon” Iaşi.

Carcinoamele nu au caractere macroscopice care să permită diferențierea sigură de o leziune benignă. Dimensiunea tumorii peste 5 cm şi prezența metastazelor sunt criteriile macroscopice de diagnostic al malignității. Consistența este mai fermă decât în cazul leziunilor benigne, iar pe secțiune au culoare gri-roz cu necroză centrală şi tendință la invazia țesutului pancreatic adiacent [56].

Hiperplazia țesutului insular se realizează prin: macronezie (creşterea dimensiunilor insulelor la peste 400 microni), polinezie (prezența a peste 50 insule/cm^2) şi asocierea celor două leziuni. Se pot asocia cu tumori benigne sau maligne.

Modificarea raportului celulelor endocrine – în mod normal raportul α/β = 1/4–1/5. În unele forme de hiperinsulinemie poate ajunge la 1/15 – 1/20. Determinarea raportului celular este obligatorie pe piesa de exereză: hiperplazia pe seama celulelor beta poate justifica reintervenția dacă simptomatologia nu se ameliorează; numărul crescut de celule alfa se poate întâlni în adenom [56].

Microscopia electronică evidențiază granule pleomorfe, înconjurate de un halou clar – aspect tipic de stocare a insulinei în celulele beta. Celulele tumorale conțin mai puține granule secretorii decât celulele beta normale şi granule atipice, sau celule lipsite de granule.

Imunhistochimic, doar o mică parte din celulele tumorale se marchează, la o intensitate variabilă, cu anticorpi monoclonali anti-insulină. Majoritatea celulelor sunt pozitive pentru cromogranina A. O diferențiere clară între insulinoamele benigne şi maligne nu este posibilă prin examenul histopatologic şi nici prin cel imunohistochimic. Doar apariția metastazelor confirmă malignitatea.

Hiperplazia celulelor beta (nesidioblastomul) – proliferare de celule insulare producătoare de insulină, este o cauză de hiperinsulinism la nou-născuți, la adulți fiind raportată ocazional.

Tablou clinic

Simptomele pot fi intermitente, deoarece tumora eliberează episodic „valuri" de insulină. Semnul clinic clasic este triada Whipple:

- simptome şi semne de hipoglicemie;
- glicemie sub 40 mg/dl;
- dispariția fenomenelor la administrarea de glucoză.

Există **trei categorii de semne clinice** legate de scăderea glicemiei: manifestări neuro-psihice, simptome adrenergice şi digestive. Simptomatologia de debut cuprinde semne neuropsihice şi adrenergice la 49% din pacienți, 38% au numai manifestări neuropsihice, 12% numai manifestări adrenergice şi 1% rămân asimptomatici [7].

De regulă, debutul este printr-un sindrom neuropsihic, până la precizarea diagnosticului de insulinom trecând o perioadă variabilă – între 4 luni şi 10 ani [56]. Pacienții cu insulinoame sunt greşit diagnosticați cu probleme psihiatrice sau neurologice [57].

Criza de hipoglicemie din insulinom evoluează gradat: inițial apar tulburări senzoriale şi motorii, apoi îngustarea câmpului conştienței până la comă; pot apare convulsiile. După astfel de crize s-au constatat leziuni ireversibile – hemiplegie [57]. Tabloul clinic este influențat de viteza de scădere a glicemiei şi durata hipoglicemiei: scăderea rapidă se asociază cu predominanța tabloului clinic adrenergic, în timp ce scăderea lentă, dar prelungită se asociază cu manifestări în principal neuropsihice. Asocierea celor două tipuri fiziopatologice determină un tablou clinic complex, pretabil la confuzie cu psihozele sau neuropatii severe.

Se descriu două etape în evoluția simptomatologiei din criza hipoglicemică [56]:

a. etapa conştientă (neuroglicopenică) – scade numai glicemia, fără perturbarea utilizării oxigenului la nivelul SNC – conştiența este păstrată, apar primele semne neuropsihice şi adrenergice;
b. etapa comatoasă (neurooxiglicopenică) – scade utilizarea oxigenului, structurile nervoase fiind în hipoxie. Apar semne de suferință subcorticală şi convulsii.

Evolutiv, crizele de hipoglicemie se agravează, devin mai complexe, în formele maligne crizele sunt subintrante, uneori cu comă cvasi-permanentă. Nu există paralelism între severitatea hipoglicemiei şi severitatea simptomatologiei, pragul de sensibilitate fiind caracteristic fiecărui pacient.

Manifestările neuropsihice domină clinica insulinoamelor: 82–92% din simptome sunt determinate de neuroglicopenie [7]. În timpul

crizei hipoglicemice pot apare: tulburări de memorie, stare confuzională, modificări de comportament (irascibilitate, agitație, somnolență), astenie fizică şi psihică, tulburări de percepție senzorială (hipoacuzie, tulburări de acomodare vizuală), parestezii, amnezie. Coma este inițial superficială, apoi, pe măsură ce hipoglicemia se accentuează, devine profundă; pot apare convulsiile [7, 10, 56]. A fost descris un automatism psihomotor [56] (pacientul după un somn prelungit desfăşoară o activitate aparent normală, fără a fi însă conştient, iar după ingestia glucidelor redevine conştient dar prezintă amnezie completă pentru perioada de hipoglicemie).

Răspunsul adrenergic, provocat de viteza de scădere a glicemiei, se caracterizează prin vasoconstricție periferică, paliditate, transpirații abundente etc. Se pare că transpirațiile sunt cel mai comun semn adrenergic (43%) urmat de tremurături (23%) şi palpitații (10%) [7].

Simptomatologia digestivă este reprezentată de senzația de foame imperioasă şi epigastralgii; unii pacienți ajung bulimici şi obezi [7,56].

Explorări paraclinice

Dozarea glicemiei nu este specifică; probele biologice trebuie recoltate în timpul crizelor hipoglicemice. Se poate realiza testul restricției glucidice (post de 72 ore urmat de dozarea glicemiei – glicemia scade sub 50mg/dl la 65–75% din bolnavi în primele 24 ore şi la 95% din bolnavi după 48 ore) [7, 56]. Hiperglicemia provocată – eliberarea de insulină din tumoră este autonomă, testul evidențiind o curbă de tip diabetic.

Insulinemia, dozată RIA, evidențiază niveluri crescute; valoarea normală a insulinei este de 10–30 microunități/ml, iar în insulinoame valorile pot creşte de până la 10 ori. *Măsurarea concomitentă a glicemiei şi insulinemiei* va evidenția o neconcordanță între cele două valori. Raportul insulinemie (microU/ml) / glicemie (mg/dl) este de peste 0,3 la pacienții cu insulinom [56].

Dozarea proinsulinei, a peptidului C, a anticorpilor anti-insulină şi a nivelurilor de sulfonil-uree sunt utilizate pentru diferențierea insulinomului de alte cauze de hipoglicemie. Proinsulina plasmatică depăşeşte 22% din valoarea insulinemiei la 80–90% din pacienții cu insulinom. Peptidul C are valori ridicate la pacienții cu insulinom, iar valorile au fluctuații mai mici decât insulinemia [7].

Dozarea intraoperatorie a glicemiei şi insulinei este utilă pentru a verifica dacă insulinomul a fost rezecat. De asemenea, *dozările hormonale selective* permit precizarea localizării insulinomului.

Electroncefalograma efectuată în paralel cu dozarea glicemiei permite diferențierea manifestărilor neuropsihice de alte afecțiuni neurologice [56].

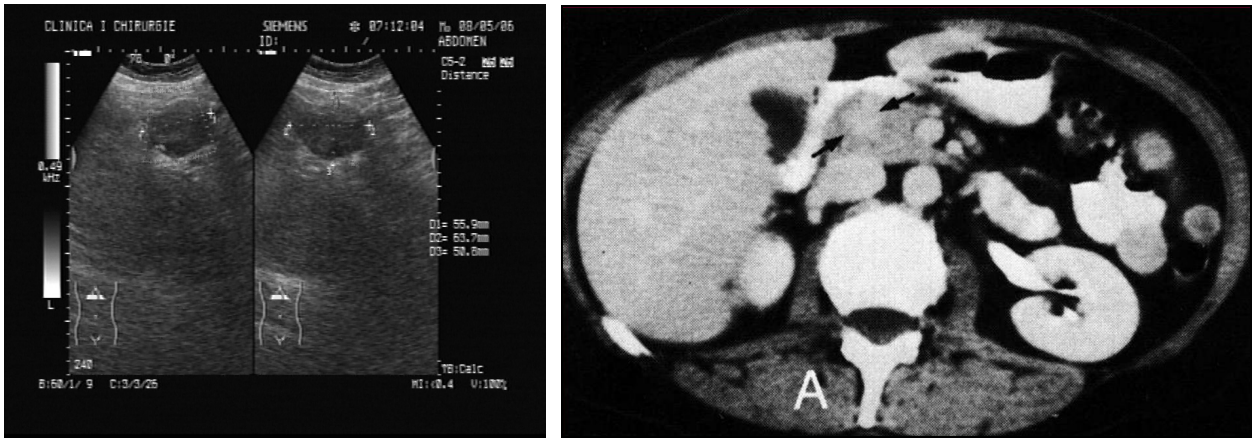
Diagnosticul topografic se realizează prin tehnicile imagistice şi de medicină nucleară descrise (ecografie abdominală, eco-endoscopie, CT, IRM, PET, octreoscan etc.) (fig. 50.46). Sensibilitatea diferitelor tehnici variază în raport cu tipul de tumoră endocrină. Unii autori consideră că sensibilitatea eco-endoscopiei este de 85%, iar a octreoscanului de numai 47%. Asocierea celor două tehnici dă rezultatele cele mai bune şi trebuie considerată ca metoda standard pentru localizarea insulinoamelor [34].

Diagnostic

Diagnosticul este sugerat de manifestările clinice, de explorările imagistice şi intraoperatorii. Singurul criteriu sigur de malignitate este prezența metastazelor. Dimensiunea tumorii poate, de asemenea, să sugereze malignitatea, în sensul că tumorile peste 5 cm sunt mai frecvent maligne. Alte explorări biologice care pledează pentru malignitate sunt: insulinemie la valori înalte, proinsulină în proporție foarte mare (90%), niveluri crescute de peptid C, secreție asociată de PP. Indexul Ki67 este factor predictiv pentru malignitate [7, 10].

Prezența insulinoamelor trebuie suspectată la toți pacienții cu hipoglicemie, mai ales la cei cu istoric de hipoglicemie de post sau din familii cu istoric de MEN 1. Diagnosticul de insulinom necesită demonstrarea hipoglicemiei combinată cu creşterea neadecvată a concentrației de insulină plasmatică şi, în final, prezența TPE.

Diagnosticul topografic se face cu tehnicile descrise anterior.



a b

Figura 50.46. Explorări imagistice în TPE: a. Ecografie abdominală – TPE nefuncțională cu localizare cefalică; b. examen CT – Insulinom pancreatic cu localizare istmică (tumoră de 2 cm).

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de hipoglicemie; acestea pot fi sistematizate astfel [56]:

- aprovizionare inadecvată cu glucoză (inaniție, febră, neoplazii etc);
- tulburări hepatice (disfuncții generale – ciroză hepatică, deficit circulator, defecte enzimatice – intoleranță la fructoză, galactozuria etc.);
- creşterea secreției de insulină (hiperinsulinism alimentar, diabetul zaharat cu hipoglicemie reactivă, hipoglicemia nounăscuților din mame diabetice etc.)
- deficiențe hormonale (ACTH, somatotrop, corticoizi, catecolamine, glucagon etc.)
- medicamente (insulină, sulfoniluree, etanol etc.)
- cauze cu mecanism nedeterminat (hipoglicemia funcțională, cancere voluminoase etc.).

Tratamentul

Tratamentul insulinoamelor are două obiective importante: controlul crizelor de hipoglicemie şi, după identificarea tumorii, intervenția chirurgicală.

*Tratamentul medical s*e adresează pacienților care refuză intervenția chirurgicală, în stadiul metastatic al insulinomului malign sau când la intervenția chirurgicală nu s-a descoperit insulinomul.

Controlul crizelor de hipoglicemie se realizează mai ales cu regim dietetic. Astfel, este recomandat un prânz în jurul orei 3:00 AM. Trebuie evitate dulciurile concentrate şi se preferă alimentele cu glucide lent resorbabile: pâine, paste făinoase, cartofi, orez. La declanşarea crizei hipoglicemice se recomandă sucuri de fructe concentrate [7]. În unele cazuri este necesară asocierea administrării intravenoase de glucoză.

Pentru controlul hiperinsulinismului se pot administra unele medicamente:

- *diazoxidul (150–200 mg/zi până la 600–800 mg/zi)* inhibă eliberarea de insulină prin stimularea receptorilor alfa adrenergici şi stimulează şi glicogenoliza, având efect hiperglicemiant; are însă efecte secundare (grețuri, hirsutism, retenția de sodiu cu edeme) [7];
- *octreotidul* scade insulinemia la 65% din pacienți şi poate controla hipoglicemia la 40–60% din cazuri. Eficacitatea terapiei cu octreotid poate fi evaluată prin octreoscan [7];
- *streptozocina* are efecte toxice asupra celulelor beta insulare şi poate controla hipoglicemiile.

*Tratamentul chirurgical e*ste esențial în protocolul terapeutic. Diagnosticul topografic al leziunii este obligatoriu pentru un tratament chirurgical de succes. Dacă tumora nu a putut fi diagnosticată preoperator ecografia intraoperatorie,

asociată cu dozarea hormonală selectivă din sângele portal permite localizarea leziunii. Ecografia intraoperatorie poate fi realizată şi pe cale laparoscopică.

Pentru insulinoamele extrapancreatice – intraoperator se pot folosi diferite tehnici de localizare a acestora: ecografia intraoperatorie, dozarea hormonală selectivă, transiluminarea (peretele duodenal), injectarea de albastru de toluidină i.v. [56].

Descoperirea unei tumori de aspect macroscopic benign permite efectuarea unei intervenţii limitate – enucleere sau enucleorezecţie, urmată de examen extemporaneu. Operaţiile se pot efectua şi pe cale laparoscopică (enucleere şi pancreatectomie corporeo-caudală cu sau fără prezervarea splinei).

Existenţa unei leziuni maligne impune intevenţii cu viză radicală: duodenopancreatectomie cefalică (DPC) cu sau fără prezervare de pilor, splenopancreatectomie corporeo-caudală.

Dacă nu se poate aprecia sediul leziunii cu toate tehnicile descrise, se dispensarizează pacientul, controlând medicamentos crizele de hipoglicemie. În timp tumora pancreatică poate creşte în dimensiuni şi poate permite diagnosticul topografic şi rezecţia curativă [58].

Prezenţa metastazelor contraindica clasic rezecţia. Actualmente există diferite tehnici de ablaţie a metastazelor hepatice: radiofrecvenţa, crioterapia etc. Metastaza unică poate fi rezecată. Chimioembolizarea poate fi utilă.

Tratamentul adjuvant (în insulinoamele maligne) constă în monochimioterapie (5-fluorouracil, streptozocină, clorozotocină) sau polichimioterapie (5-FU+streptozocină, 5-FU +streptozocină+adriamicină). Asocierea interferonului cu octreotid este în curs de evaluare [10].

GASTRINOAMELE

Sunt tumori endocrine secretante de gastrină. Hipergastrinemia determină sindromul Zollinger-Ellison, descris în 1955, caracterizat prin asocierea hipersecreţiei gastrice acide cu ulcer duodenal şi diaree. Triada caracteristică sindromului cuprinde: ulcer peptic sever, hipersecreţie de gastrină şi TPE non-beta. Gastrinoamele au fost identificate la mai mult de 2% din populaţia cu ulcer peptic recurent care nu răspunde la tratament. Unii autori afirmă că 1% din ulcerele duodenale sunt cauzate de un gastrinom [10]. Incidenţa gastrinomului este apreciată la 0,5–3 cazuri la 1 000 000 locuitori/an [10]. Apare la persoane între 30–50 ani, cu o uşoară predominanţă masculină.

Gastrinomul pancreatic ocupă al doilea loc în cadrul TPE. Era considerat mai rar ca insulinomul, dar unele studii [7] demonstrează că are o frecvenţă mai mare decât a acestuia. Este sporadic în aproximativ 75% din cazuri şi în 25% face parte din MEN tip 1. Aproximativ 60–90% din cazuri sunt maligne (60–70% din gastrinoamele asociate cu MEN 1), iar cazurile caracterizate ca benigne (gastrinoamele sporadice) pot da, la rândul lor, metastaze [3].

Peste 90% din aceste tumori sunt situate în „triunghiul gastrinoamelor", delimitat superior de confluentul cistico-coledocian, inferior de joncţiunea dintre partea a doua şi a treia a duodenului şi la stânga de istmul pancreasului. Gastrinoamele pot avea, în circa 50% cazuri, localizare duodenală (în aria descrisă). Spre deosebire de cele pancreatice, acestea sunt mici (< 2 cm) şi localizate în submucoasă. Au un potenţial malign mai redus decât gastrinoamele pancreatice. Localizările pancreatice au dimensiuni peste 2 cm, potenţial malign mai mare şi metastazează frecvent în ficat. Alte localizări mai puţin frecvente ale gastrinoamelor sunt corpul, coada pancreasului şi ovarul. Localizarea pancreatică este neobişnuită, deoarece insulele pancreatice normale nu conţin celule producătoare de gastrină. O ipoteză patogenică afirmă că celulele pancreatice tumorale care secretă gastrină iau naştere din **epiteliul canalelor pancreatice,** şi nu din celule insulare – în pofida încadrării gastrinomului ca tumoră a celulelor insulare [2]. Normal, pancreasul adult nu secretă gastrină, dar pancreasul fetal conţine mari cantităţi de gastrină [7]. După naştere, celulele secretoare de gastrină din pancreas dispar şi nu mai sunt observate decât în cazul unei tumori benigne/maligne, în cadrul sindromului Zollinger-Ellison. Date mai recente [7] susţin că gastrinomul pancreatic ia naştere din celulele endocrine primitive multipotente, care au

suferit o diferențiere inadecvată pentru a forma celule G – sintetizante de gastrină la nivelul insulelor pancreatice. Gastrina (produsă normal de celulele G antrale din stomac) stimulează celulele parietale ale corpului gastric pentru a produce acid. Fiziologic, acidul inhibă apoi eliberarea de gastrină printr-un proces de feed-back negativ. Celulele gastrinomului nu mai răspund la acest feed-back negativ şi este produs un exces de acid datorită producției unor cantități mari de gastrină.

Există două forme de gastrinoame: sporadice (75%); familiale (25% cazuri) – care apar în cadrul MEN 1 (cea mai frecventă TPE asociată cu MEN 1, peste 50% din cazuri), de cauză genetică.

În **microscopie optică** aspectul histopatologic este similar carcinoidului intestinal. În microscopie **electronică,** morfologia celulelor este heterogenă; ele conțin tipuri diferite de granule secretorii care variază, ca aspect, de la cele tipice pentru celulele G antrale/duodenale, la cele specifice celulelor A, celulelor D, celulelor D insulare anormale şi celulelor tip IV. Celulele producătoare de gastrină sunt, în general, bine diferențiate şi conțin markeri histologici caracteristici, în general, neoplasmelor endocrine: cromogranină, enolază-neuron specifică, tirozin-hidroxilază. Imuno-histochimic, anticorpii anti-gastrină evidențiază celule pozitive în proporții variabile. Pot exista celule imunoreactive cu anticorpi anti-ACTH, anti-insulină, anti-glucagon, anti-PP. Gradul de malignitate nu se corelează cu aspectul histologic, agresivitatea tumorală fiind, în general, determinată retrospectiv. Metastazele în limfoganglioni şi ficat sunt adesea funcționale.

Tablou clinic

Simptomatologia pacienților este determinată de agresiunea clorhidro-peptică: durere, anorexie, diaree. Ca urmare, aceştia au simptomele ulcerului duodenal şi ale complicațiilor acestuia (hemoragie, perforație, penetrație) (fig. 50.47). Ulcerul duodenal are câteva caracteristici sugestive pentru sindrom Zollinger-Ellison: rezistent la tratamentul anti-secretor, localizat postbulbar, localizări multiple, *Helicobacter pylori* negativ, tendință la sângerare şi asociere cu esofagită severă [10]. Diareea este cauzată de excesul de acid care dezactivează enzimele digestive în intestin şi lezează tapetarea intestinală. Deoarece în gastrinom sunt sintetizate şi alte peptide, este posibilă apariția şi a altor sindroame endocrine (sindromul Cushing) [7].

Explorări paraclinice

Nivelurile serice ale gastrinei de peste 1000 pg/mL sunt sugestive pentru diagnosticul de sindrom Zollinger-Ellison. Hipergastrinemia trebuie diferențiată de cea din aclorhidrii (gastrite atrofice) prin determinarea aciditații gastrice,care arată un debit acid bazal de peste 10 mEq/h (medie de 40 mEq/h).

Testul cu secretină (sensibilitate diagnostică de peste 90%) permite precizarea diagnosticului şi confirmă caracterul tumoral al secreției de gastrină. Normal secretina inhibă secreția de gastrină şi clorhidro-peptică. În gastrinom, injectarea de secretină (3U/kgC/oră) creşte gastrinemia cu cel puțin 200 pg/mL [10].

Endoscopia evidențiază prezența ulcerului (ulcerelor) şi eventualele complicații (hemoragie, esofagită). **Radiografia eso-gastro-duodenală** cu substanță de contrast permite precizarea localizării ulcerului. În unele cazuri duodenul poate fi amprentat ca urmare a unui gastrinom duodenal sau cefalopancreatic.

Celelate explorări imagistice (ecografie abdominală, CT, IRM) permit un diagnostic topografic, cele mai fidele fiind **ecografia endoscopică şi octreoscan.** Ecografia endoscopică are o sensibilitate de 46% pentru gastrinoamele duodenale, 75% pentru tumorile cu localizare pancreatică şi 57% pentru metastazele ganglionare [34]. Octreoscan are o sensibilitate de 65% pentru tumorile localizate duodeno-pancreatic, 20% pentru tumorile localizate pe coada pancreasului şi 71% pentru metastaze. Asocierea celor două tehnici ridică sensibilitatea la 94% [34].

Testul cu secretină prin cateterizarea selectivă intra-arterială (sunt cateterizate selectiv arterele gastroduodenală, mezenterică superioară, splenică, urmată de injectarea secretinei şi dozarea gastrinemiei) permite localizarea regională a tumorii [60].

Asocierea relativ frecventă a MEN I cu gastrinomul impune investigații pentru decelarea celorlate afectări glandulare: ecografie tiroidiană, CT cranio-cerebral etc.

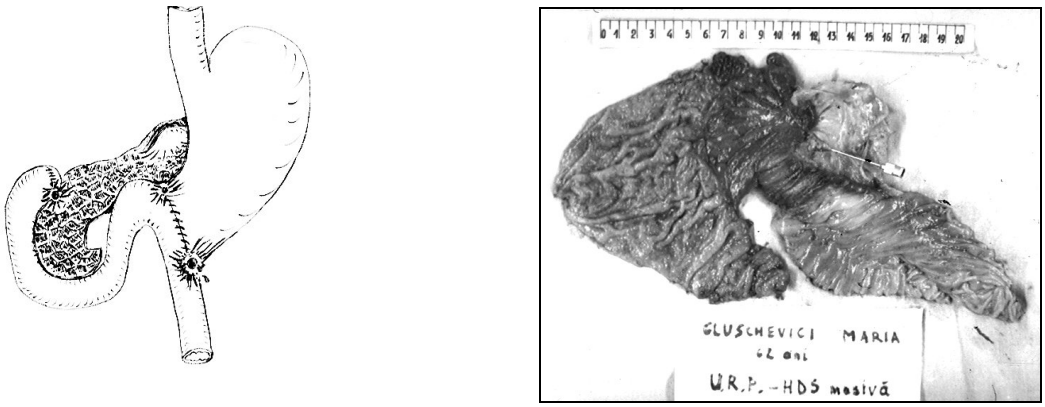


Figura 50.47. Sindrom Zollinger Ellison – piesă de degastrogastrectomie totală gastrinom pancreatic cu ulcere multiple, recidivate postoperator, hemoragice.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se pune pe simptomatologia caracteristică: ulcer rebel la tratament, asociat cu complicaţii şi diaree. Ancheta familială este utilă în cazurile MEN I. Precizarea diagnosticului se face prin dozarea gastrinemiei şi testul cu secretină, iar diagnosticul topografic prin ecografie, eco-EDS, octreoscan, CT, arteriografie.

Tratament

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison are două obiective: controlul secreţiei gastrice şi ablaţia gastrinomului. Pacientul diagnosticat cu sindrom Zollinger-Ellison va primi tratament anti secretor gastric (inhibitori ai pompei de protoni) până când investigaţiile imagistice vor putea localiza tumora, ce va fi extirpată. Dozele vor fi ajustate astfel încât debitul acid bazal să fie sub 10 mEq/h. La pacienţii care au suferit o intervenţie gastrică (rezecţie) dozele trebuie să asigure un debit acid bazal de sub 5 mEq/h. Dacă evaluarea imagistică decelează metastaze hepatice se administrează octreotid. Răspunsul favorabil la această terapie permite conversia cazului cu rezecţia tumorii primare sau/şi a unor metastaze. Dacă terapia cu analogi de somatostatin este ineficientă se recomandă asocierea chimioterapiei sau/şi a interferonului alfa. Chimioembolizarea metastazelor este licită. Radioterapia internă prin administrarea octreotidului asociat cu radionuclizi are rezultate promiţătoare (octreotid- ytriu - ^{90}Y sau DTPA-D-Phe-octrotide) [61].

Precizarea localizării gastrinomului permite intervenţia chirurgicală cu rezecţia acestuia. În MEN 1 se consideră că tumorile peste 2 cm au indicaţie chirurgicală. Explorarea ecografică intraoperatorie a pancreasului este obligatorie. Eco-endoscopia peroperatorie permite (prin transiluminare) decelarea unor gastrinoame parietale duodenale. Testul cu secretină intraoperator arată corectitudinea rezecţiei. În localizările cefalice se recomandă enucleerea cu examen extemporaneu şi duodenopancreatectomie cefalică în caz de malignitate. Prezenţa metastazelor unice sau localizate la un singur lob indică rezecţia hepatică. La pacienţii la care tumora nu se poate evidenţia nici preoperator, nici intraoperator se recomandă vagotomia supraselectivă. Gastrectomia totală nu este indicată de studiile recente [60].

GLUCAGONOMUL

Glucagonomul este o tumoră foarte rară (1% din TPE funcţionale) a celulelor alfa insulare, care secretă cantităţi excesive de glucagon. Determină un sindrom clinic caracteristic: eritem necrolitic migrator, pierdere ponderală, intoleranţă la glucoză şi anemie. Biologic, se caracterizează prin hiperglicemie, glucagonul antagonizând efectul insulinei.

Prima descriere a fost raportată în 1942 [2] la un pacient cu *rush* cutanat asociat cu tumoră pancreatică. McGavran a descris, în 1966, primul caz de sindrom glucagonomic: nivel plasmatic crescut de glucagon, diabet zaharat, *rush* cutanat şi TPE. În 1973, Wilkinson a introdus termenul de

eritem necrolitic migrator pentru rush-ul cutanat asociat cu TPE [2].

Prevalența glucoganomului este de 1/20 000 000 locuitori. Afectează în principal adulții (19–72 ani), cu o incidență crescută între 40–60 ani şi o uşoară predominanță la femei [7]. Cel mai frecvent, glucagonoamele simptomatice sunt sporadice şi neereditare [3]. Glucagonoamele asimptomatice sunt rare şi apar la pacienții cu MEN 1 [3]. Glucagonomul este benign în 20–30% din cazuri şi malign în 70–80% din cazuri, peste 50% din pacienți prezentând metastaze (hepatice sau în limfonodulii peripancreatici regionali) în momentul diagnosticului. Glucagonomul devine simptomatic după o lungă perioadă de evoluție; de aceea în majoritatea cazurilor tumorile sunt de mari dimensiuni (0,5–35 cm, medie de 10 cm) [7]. De regulă, sunt tumori unice, sub 10% din pacienți având localizări multiple. Tumora este localizată predominant în capul şi coada pancreasului. Au fost raportate şi localizări ectopice – gastrice, duodenale [2]. Macroscopic, tumora este solidă, bine delimitată de parenchimul înconjurător, încapsulată şi bogat vascularizată. În microscopia optică, celulele tumorale sunt organizate în cuiburi sau şiruri, histoarhitectonia semănând cu *pattern*-ul solid sau trabecular al insulinomului. Ultrastructural, se evidențiază granulele secretorii caracteristice celulelor alfa. Imunhistochimic, celulele sunt puternic glucagon-pozitive şi fixează anticorpii monoclonali anti-cromogranină A şi B. Ca şi în cazul altor TPE pot exista celule care exprimă şi alte tipuri de hormoni.

Tablou clinic

Manifestările cutanate sunt prezente la circa 90% dintre pacienți. Aspectul tipic este de eritem necrolitic migrator – necroză superficială a epidermului în punctele de fricțiune. Debutează cu macule eritematoase, apoi vezicule care se sparg şi lasă o suprafață erodată cu cruste. Vindecarea începe dinspre centru spre periferie şi lasă sechele arciforme, policiclice, cu pigmentare cicatriceală. Eritemul este cronic, recurent, pruriginos. Se poate însoți de alopecie, depilație pubiană şi axilară, distrofia unghiilor, conjunctivită şi glosită. Atingerea cutanată precede diagnosticul de glucagonom cu 6–8 ani [10]. Afectează, în special, zona dintre abdomen şi membrele inferioare. Posibil, este datorat unei deficiențe în anumiți aminoacizi care sunt folosiți pentru a forma glucoza în procesul de neoglucogeneză, proces stimulat de glucagon. Această lipsă poate conduce la o pierdere a proteinelor epidermale din piele, cauzând *rush*-ul. Nutriția parentală poate să vindece *rush*-ul în unele cazuri, ceea ce ar susține **a**ceastă ipoteză.

Scăderea ponderală apare la 96% din pacienți şi în 65% din cazuri depăşeşte 20 kg. Pot apare **dureri abdominale, diaree** şi un grad de **afectare mentală,** mergând uneori până la psihoză [7,10]. Poate să apară şi o coagulabilitate excesivă, datorată vâscozității crescute a sângelui hiperglicemic cu riscul complicațiilor tromboembolice la 25% din pacienți (tromboză venoasă profundă şi embolie pulmonară).

Explorări paraclinice

Scăderea toleranței la glucoză cu sau fără diabet apare în 38 – 90% din cazuri. Aproximativ 42% din pacienți necesită tratament cu antidiabetice orale şi 24% cu insulină [7].

Hipoaminoacidemia, implicată în patogenia leziunilor cutanate, apare în 26–100% cazuri. Concentrația plasmatică a aminoacizilor (alanina şi glicina) este la 25% din valorile normale [7].

Anemia normocromă, normocitară apare în 33–85% din cazuri. **Anemia** poate fi cauzată de nivelurile crescute de glucagon, care inhibă activitatea măduvei osoase.

Determinarea nivelurilor serice ale glucagonului evidențiază valori de peste 200 pg/mL; pe un studiu efectuat pe 58 pacienți, la 52 bolnavi nivelul glucagonului a depăşit 1000 pg/mL [7].

Explorările imagistice sunt similare cu ale celorlalte TPE şi permit localizarea tumorii.

Tratament

Potențialul ridicat de malignitate al glucagonoamelor recomandă rezecția ca tratament de primă intenție. Tratamentul medical este indicat doar ca pregătire preperatorie sau în formele metastazate.

Efectele catabolice ale glucagonului asociate cu intoleranța la glucoză afectează statusul

nutriţional al pacientului. Alimentaţia parenterală (până la corectarea nivelului aminoacizilor serici) asociată cu transfuzii pentru corectarea anemiei este indicată preoperator şi are un efect favorabil în vindecarea dermatitei.

Administrarea octreotidului are efecte favorabile: ameliorează scăderea ponderală, durerile abdominale şi diareea. Nivelul seric al glucagonului scade la 80–90% din pacienţi dar nu se normalizează decât la 10% dintre aceştia. Treptat se instalează o rezistenţă la tratamentul cu octreotid care necesită creşterea treptată a dozelor [7].

Tratamentul chirurgical agresiv (rezecţii pancreatice) are rezultate favorabile chiar după rezecţii de reducere tumorală. Circa 93% din glucagonoamele metastazate răspund favorabil la tratamentul cu dacarbazină, fiind citate cazuri cu remisiune completă.

VIP-OMUL

Vip-omul (sindrom Verner Morisson), descris în 1958, este o tumoră rară a celulelor pancreatice insulare derivate din celulele delta, secretante de VIP şi PHM (peptide histidine methionine). Incidenţa este de 1/10 000 000 locuitori pe an. Reprezintă mai puţin de 5% din TPE. Tumorile sunt mari, solitare, în 50–75% din cazuri maligne, cu metastaze la 37–78% din cazuri în momentul diagnosticului [7]. Tumora este localizată în 80–90% la nivelul pancreasului; restul de 10% se dezvoltă în ţesuturi derivate din creasta neurală, inclusiv medulosuprarenala. La copii (foarte rar) are origine în lanţurile ganglionare simpatice, apărând sub formă de ganglioneurinom sau ganglioneuroblastom [7]; în literatură sunt raportate şi localizări retroperitoneale şi asocieri de VIP-om cu feocromocitom sau carcinoid intestinal [3]. În pancreas VIP-omul este localizat frecvent la nivelul capului şi cozii. Aproape toate cazurile sunt sporadice şi non-familiale. Foarte puţine cazuri (5%) au fost raportate la pacienţi cu sindrom MEN 1 [7]. Două treimi din cazuri sunt femei. Vârsta medie este 47 ani, cu vârste extreme de 19–67 ani [3].

Tumora este formată din straturi de celule mici, cu nuclei uniformi. Ultrastructural se evidenţiază granule electron-dense care conţin produşi diferiţi, caracteristici pentru diferenţierea neuroendocrină: amine diferite, enolază-neuron specifică, sinaptofizine, subunităţile alfa şi beta ale HCG, cromogranine A, B, C. Imunohistochimia relevă faptul că VIP-oamele sunt frecvent multihormonale, în mai mult de 50% din cazuri producându-se mai mult de un hormon: sunt individualizate celule pozitive pentru VIP, dar foarte frecvent există celule pozitive pentru PP. Analiza ARN-ului în cadrul pacienţilor cu WHDA (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) a demonstrat că aceeaşi genă este responsabilă pentru secvenţele VIP şi PHM.

Hipersecreţia de VIP determină o hipersecreţie hidroelectrolitică la nivelul intestinului subţire, asociată cu o malabsorbţie jejunală de bicarbonat şi sodiu şi secreţie activă de clor. La nivelul ileonului există o secreţie activă de bicarbonat şi potasiu, iar la nivelul colonului o secreţie de potasiu [10]. Există o hipokaliemie determinată atât de pierderilor fecale cât şi de hiperaldosteronismul secundar (stimularea reninei de către VIP). Hiperglicemia este atribuită glicogenolizei hepatice provocată de VIP [7].

Excesul de VIP determină diaree, hipopotasemie şi hipoaciditate gastrică, de unde şi denumirea de sindrom WDHA. Trăsătura predominantă este diareea fudroaiantă (6–8 l/zi) cu scaun apos, maroniu (sindrom holeric pancreatic). VIP paralizează, de asemenea, vezicula biliară, inhibă activitatea motorie a intestinului subţire şi determină flush cutanat, prin relaxarea musculaturii netede. Diareea este secundară nu numai producerii de VIP, ci şi altor substanţe: secretina, GIP, PP, prostaglandine. VIP nu este însă singurul mediator în sindromul WDHA, existând pacienţi cu WDHA care au nivel plasmatic normal de VIP. Peptidul methionin-histidină (PHM – *peptide histidine methionine*) apare cu concentraţii plasmatice ridicate, alături de VIP; în WDHA PHM mimează efectele VIP, acţionând pe acelaşi receptor, dar este mai puţin potent – efectele sale sunt de 32 ori mai puţin pronunţate.

Simptomele cele mai frecvente sunt: diaree apoasă, severă (90–100% din pacienţi) asociată cu hipokaliemie şi deshidratare.

Diagnostic

Explorările de laborator evidenţiază hipokaliemia, hipercalcemia, hipoclorhidria şi hiperglicemia.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de sindromul clinic. Dozarea VIP plasmatic (normal < 190 pg/ml) confirmă diagnosticul. Pe diferite studii valoarea medie a concentrației serice a VIP variază între 675–956 pg/mL [7]. Imagistica permite localizarea tumorii [42]. Diagnosticul de certitudine necesită stabilirea tipului de diaree – secretorie, demonstrarea concentrației serice crescute de VIP şi identificarea TPE.

Tratament

Echilibrarea hidro-electrolitică este esențială. În prezent terapia cu octreotid ameliorează simptomatologia la peste 90% din pacienți, iar în 10–65% din cazuri combate diareea şi scade nivelurile plasmatice ale VIP.

Tratamentul chirurgical cu rezecția tumorii este indicat la toți pacienții fără metastaze. Remisiunea simptomatologiei apare însă numai în circa 30% din cazuri. Pentru metastaze este indicată chimioterapia cu streptozocin, putând fi induse remisiuni complete.

SOMATOSTATINOAMELE

Sunt tumori ale celulelor delta pancreatice care produc somatostatină (peste 5 tipuri de somatostatină, fiecare tip determinând simptome diferite). Somatostatina există sub două forme: tetradecapeptid (SS-14) şi octapeptid (SS-28). Hormonul inhibă eliberarea a numeroşi alți hormoni gastrointestinali, inhibă secreția acidă bazală, inhibă secreția pancreasului şi absorbția intestinală a calciului, aminoacizilor şi dizaharidelor. De asemenea, inhibă motilitatea intestinală şi a colecistului. Concomitent, este posibilă şi producerea altor hormoni (insulină, gastrină, VIP, glucagon, ACTH, calcitonină, PP), care, dacă sunt eliberați în circulație în cantități mari, pot modifica manifestările clinice şi îngreuna diagnosticul.

Somatostatinomul pancreatic reprezintă 50% din totalul somatostatinoamelor, restul de 50% fiind localizate la nivelul duodenului, (ampulei Vater), jejunului (somatostatinom intestinal) şi căilor biliare.

Sindromul a fost descris pentru prima dată în 1977, fiind caracterizat prin: diabet zaharat, afecțiuni ale veziculei biliare, diaree, steatoree. Somatostatinoamele sunt tumori foarte rare, cu o prevalență de 1/40 000 000 locuitori (50 cazuri raportate); în cele mai multe studii descoperirea lor a fost fortuită. Vârsta medie a pacienților este 50 de ani, vârstele extreme raportate fiind 30 şi, respectiv, 84 ani. Femeile sunt afectate de două ori mai mult decât bărbații [2].

Localizat de obicei în corpul şi coada pancreasului, somatostatinomul poate să apară însă oriunde în pancreas. De dimensiuni mari (3–10 cm diametru), predominant solitară, tumora este în 90% din cazuri malignă, cu metastaze hepatice (54–84%) prezente de obicei la momentul diagnosticului [7]. Metastazele pot fi şi în nodulii limfatici şi în oase.

Histologic, tumorile pot avea grade variabile de malignitate (clasificarea Capella). Carateristice sunt septurile fibroase şi prezența psamoamelor în somatostatinoamele duodenale. Ultrastructural s-au decelat granule secretorii specifice celulelor delta, care imunohistochimic sunt pozitive pentru somatostatin like. Transformarea malignă este certificată numai prin prezența diseminării limfoganglionare sau a metastazelor la distanță. Imunofluorescența poate demonstra prezența somatostatinei în celulele neoplazice, dar numai imunohistochimia confirmă faptul că tumora sintetizează hormonul. Literatura citează şi coexistența celulelor B (anticorpi anti-insulină), în procent de până la 30–40% [3], precum şi celule pozitive în cazul aplicării anticorpilor anti-ACTH, anti-calcitonină, anti-gastrină. Caracteristică este negativitatea reacției imunohistochimice pentru cromogranine.

Manifestările clinice în somatostatinom includ: diabet zaharat, afecțiuni biliare, diaree, steatoree, hipoclarhidrie, scădere ponderală [62,63].

Diagnostic

Afecțiunile colecistului se întâlnesc în 94% din somatostatinoamele pancreatice şi numai 40% din somatostatinoamle ectopice. De asemenea, în localizările pancreatice steatoreea cu diaree şi pierderea ponderală sunt simptome obişnuite (90%). Explorările de laborator evidențiază hiperglicemie cu diabet zaharat (95%) şi hipoclorhidrie (86%) [7, 10]. Pot apare simptome nespecifice:

dureri abdominale, icter mecanic. Precizarea diagnosticului se pune pe evidențierea nivelurilor crescute de somatostatin plasmatic. Localizările duodenale se asociază mai frecvent cu boala von Recklinghausen [7]. Diagnosticul topografic se pune prin metode imagistice.

Tratament

Tratamentul medical are în vedere echilibrarea electrolitică şi nutrițională a pacientului. Administrarea analogilor de somatostatin are efecte favorabile la majoritatea pacienților.

Tratamentul este chirurgical. La pacienții rezecați, fără metastaze, supraviețuirea la 5 ani este de 100%. În tumorile rezecabile, care au metastaze, se recomandă de asemenea, rezecția, urmată de tratament adjuvant. [7]. Polichimioterapia este indicată în metastazele cu tumoră nerezecabilă.

GRF-OAMELE

GRF-omul este o tumoră endocrină cu origine în pancreas, caracterizată printr-o producție excesivă de *Growth Hormone Releasing Factor* – GRF (aminoacid cu structură biochimică similară cu VIP) care determină acromegalie. Tumora a fost descrisă prima dată în 1982 [2]. În afara localizării pancreatice (30% din cazuri) s-au descris GRF-oame în plămân (50%) şi în intestinul subțire (10% din cazur). GRF-oamele pancreatice sunt localizate mai frecvent la nivelul cozii şi pot fi unice sau multiple. Tumora este de regulă de mari dimensiuni (peste 6 cm), ajungând uneori şi la 25 cm. Aproape 1/3 din tumori sunt maligne şi prezintă metastaze în momentul diagnosticului [7]. Tumora este mai frecventă la tineri de 35 – 39 ani [7] şi la femei.

Tabloul clinic este dominat de acromegalie şi sindromul tumoral (compresiune/invazie). Orice pacient cu simptome de ulcer peptic, diaree sau simptome sugestive pentru reflux esofagian cronic, asociate la acromegalie, trebuie suspectat de GRF-om. GRF-omul pancreatic apare în cadrul MEN 1, astfel încât şi asocierea dintre acromegalie şi hiperparatiroidism sau istoric familial de MEN 1 ridică aceeaşi supoziție de diagnostic.

Diagnosticul pozitiv se pune pe suspiciunea clinică şi este precizat prin dozarea GRF plasmatic (valori de peste 10 μg/L, de obicei 300 μg/L) [7].

Intervenția chirurgicală este indicată în toate cazurile considerate rezecabile. Pentru pacienții cu metastaze sau nerezecabili se poate administra bromocriptină care reduce nivelul seric al somatotropului la 25% din GRF-oame. Octreotidul poate fi, de asemenea, utilizat cu rezultate bune. Diferite scheme de chimioterapie pot fi folosite cu rezultate încă neconcludente.

PP-OAMELE ŞI ALTE TPE NON-FUNCȚIONALE

PP-omul

Este o tumoră rară, care se dezvoltă fără asocierea unor sindroame clinice caracteristice, în ciuda faptului că este o TPE funcțională, care secretă în exces *polipeptid pancreatic*. Apare în mod obişnuit la pacienții cu MEN 1, cu vârste între 40 şi 60 de ani. Este interesant faptul că PP este secretat şi de alte tipuri de TPE.

Tumora este în general benignă, solitară, are dimensiuni mari (mai mult de 5 cm). Rar se întâlnesc PP-oame maligne, care se însoțesc de metastaze hepatice. Imunohistochimic, celulele sunt pozitive pentru anticorpul anti-PP şi, uneori, pentru anticorpii anti-cromogranină A şi B. Detectarea nivelului sanguin crescut de PP ar putea fi un instrument de screening pentru diagnostic.

Tratamentul este chirurgical şi constă în exereza tumorii.

TPE non-funcționale

Sunt tumori pancreatice care, din punct de vedere histologic, au caractere de tumoră endocrină dar nu au secreție endocrină. Ele pot elabora polipeptide, fără a fi funcționale [3]. Se întâlnesc forme sporadice sau în cadrul MEN 1. Reprezintă aproximativ 15–25% din TPE ocupând locul 3, după insulinom şi gastrinom. Vârsta pacienților (între 40 şi 60 de ani), sexul, trăsăturile histologice şi localizarea sunt similare cu cele ale tumorilor funcționale.

TPE nonfuncționale sunt tumori de mari dimensiuni (peste 5 cm), de regulă unice. Peste 60% au localizare cefalică, iar în 64–90% din cazuri sunt maligne. Sunt detectate accidental din cauza dimensiunilor crescute şi compresiunii structurilor adiacente.

Simptomatologia este determinată de semne nespecifice provocate de creşterea tumorii: tumoră palpabilă, sindrom icteric, stenoză digestivă înaltăetc. Se pot complica cu hemoragiile digestive, secundare hipertensiunii portale, ulceraţiei peptice sau invaziei în vasele mezenterice

Diagnosticul şi rezecabilitatea se apreciază prin metode imagistice. Radiografii baritate relevă efectul de masă determinat de tumoră, prin amprentă extrinsecă asupra intestinului sau semne de obstrucţie. TPE non-funcţionale au o vascularizaţie tumorală bogată cu umplere venoasă precoce, care nu indică neapărat malignitatea. În 20-25% din cazuri apar calcificări. Sunt uşor de identificat prin secţiuni oblice pe CT şi prin fixarea contrastului (83% din cazuri).

Tratamentul este chirurgical. Duodenopancreatectomiile cefalice şi pancreatectomiile corporeo-caudale dau rezultate mai bune decât în cazul adenocarcinoamelor. Sunt indicate şi rezecţiile paleative de reducere tumorală. Supravieţuirile la 5 ani variază între 44 – 63% în cazul tumorilor maligne [7, 47].

În aceeaşi categorie de TPE nefuncţionale sunt incluse şi tumorile secretante de HCG sau cromogranine, la fel ca multe tumori cu celule δ sau tumori secretante de somatostatină, fără răsunet clinic.

ALTE TPE

Tumorile secretante de neurotensină se caracterizează prin: hipokaliemie, scădere ponderală, diabet zaharat, cianoză, hipotensiune şi flush. Se pare că se asociază cu VIP-oamele [7].

ACTH-oamele sunt TPE asociate cu sindrom Cushing (4–16% din sindroamele Cushing se datoresc unei TPE). De asemenea, 4% din pacienţii cu gastrinoame prezintă şi sindrom Cushing. TPE sunt responsabile pentru 10% din sindroamele Cushing paraneoplazice.

TPE secretante de *parathyroid hormone related peptide* se asociază cu hipercalcemie. Tumorile sunt de regulă de mari dimensiuni şi metastazează în ficat.

Carcinoidul cu localizare pancreatică este o tumoră agresivă (70–88% din tumori sunt maligne), iar sindromul carcinoid este prezent la 34–65% dintre pacienţi. Asemănător cu carcinoidul intestinal, produce aşa-numitul sindrom carcinoid atipic: flush facial sever, hipotensiune, edem periorbitar, lăcrimare. Celulele tumorale sunt celule enterocromafine care secretă serotonină (84% din pacienţi au niveluri crescute a derivaţilor de serotonină), test important pentru diagnostic.

Tratamentul este chirurgical sau chimioterapic; asocierea etoposide cu cisplatin dă cele mai bune rezultate în carcinoidul pancreatic metastazat [7].

Tumorile celulelor insulare pot secreta o varietate de hormoni care nu sunt în mod obişnuit produşi în pancreas (sindroame hormonale ectopice): ACTH, PTH, calcitonină, vasopresină. Hormonii ectopici pot fi produşi singuri, fie în combinaţie cu hormoni pancreatici normali.

CONCLUZII

TPE trebuie studiate ca o unitate anatomo-clinică; există două categorii de TPE: tumori secretante, cu simptomatologie caracteristică determinată de secreţia în exces a unui hormon şi tumori nesecretante, care au o simptomatologie dictată numai de dezvoltarea tumorii.

Diagnosticul are trei etape: identificarea eventualului sindrom clinic, explorarea biologică cu dozarea hormonilor şi diagnosticul topografic. Localizarea tumorii se poate realiza numai cu tehnici imagistice performante CT spiral, IRM, ecoendoscopie, octreoscan. Puncţia cu ac fin ghidată, cel mai bine ecoendoscopic permite aprecierea preoperatorie a diagnosticului histologic. Cu excepţia indexului Ki 67, nu există markeri tumorali caracteristici malignităţii.

Tratamentul are trei obiective: tratamentul simptomatic, al sindromului de hipersecreţie tumorală şi tratamentul antitumoral medical/ chirurgical. Tratamentul chirurgical este esenţial, fiind recomandate rezecţiile întinse. Rezecţia metastazelor hepatice, ablaţia prin radiofrecvenţă, chimioterapia intraarterială sau chimio-embolizarea sunt eficiente. Tratamentul adjuvant este important în formele avansate. Polichimioterapia, terapia cu octreotid asociată sau nu cu interferon alfa au rezultate bune. Radioterapia internă cu radionuclizi asociaţi octreotidului este încurajatoare.

Prognosticul acestor afecţiuni, deşi sever în unele cazuri, este mai bun comparativ cu adenocarcinomul pancreatic.

BIBLIOGRAFIE

1. Dragomirescu C, Vizete R. Anatomia şi fiziologia pancreasului – Patologia chirurgicală a pancreasului. În: Angelescu N, editor. Tratat de patologie chirurgicală. Bucureşti; Ed. Medicală; 2001, p. 1983 – 1988.
2. Jensen RT, Norton JA, Endocrine Neoplasms of the Pancreas. In: Yamada T., Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW, editors. Textbook of Gastroenterology, 3th. ed., Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
3. Anand MKN, Cowie AG, Khan AN. Pancreas, Islet Cell Tumours, http:// www. emedicine.com/radio/topic363.htm, 2004.
4. Reber AH. Pancreas. In: Schwartz SI editor. Principles of Surgery, Sixth Ed. McGraw Hill. 1994. p. 1401-1432.
5. Rosai J. Pancreas and ampullary region – endocrine tumors. In: Rosai J, Ackerman's, editors. Surgical Pathology, 9-th edition. Edinburgh, London. Mosby; 2004,. p. 1083-1091.
6. Capella C., Heitz P.H., Hofler H., Solcia E., Kloppel G: Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. Virchows Arch. 425:547,1995.
7. Jensen TR, Norton AJ. Pancreatic endocrine tumors. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 7-th edition. Saunders Elsevier Science; 2002,. p. 988-1016.
8. Tomita T. New markers for pancreatic islets and islet cell tumors, Pathol Int 2002; 52(7): 425-432.
9. Tezel E., Nagasaka T., Tezel G., Nakao A. Characterization of scattered neuroendocrine cells in ductal carcinoma of the pancreas, Pancreas 2002 Aug;25(2):136-141.
10. Pospai D. Tumorile pancreasului endocrin în Tratat de hepatogastroenterologie, vol. 2, s. red. L. Buligescu, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti 1999,p. 971-987.
11. Kaplan M.L. Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas, în Harrison's Priciples of Internal Medicine, 1991, vol. 2, 12-th Ed., McGraw-Hill, Inc, p.1390-1393.
12. Rattner W.D. Insulinomas and other tumours, în Oxford Texbook of Surgery on CDrom, ver. 1.00, Electronic Publishing, Rotterdam, Oxford University Press, 1995.
13. Mills S., Carter D., Greenson J., Oberman H., Reuter V., Stoler M.: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Pancreas – Endocrine neoplasms. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2004, p. 1637-1649.
14. Sawada Y., Kameya T., Aizama T., Izumi T., Takeuchi T. Proprotein-Processing Endoprotease Furin and its Substrate Parathyroid Hormone-Related Protein are coexpressed in insulinoma Cell, Endocr Pathol 2000 Springer Verlag;11(1):31-39.
15. La Rosa S., Rigoli E., Uccella S., Chiaravalli A.M., Capella C. CDX2 as a marker of intestinal EC-cells and related well-differentiated endocrine tumors, Virchows Arch. 2004 Sep;445(3):248-54. Epub 2004 Jul 29.
16. Cohen T., Herzog Y., Brodzky A. et. al. Neurolipin 2 is a novel marker expressed in pancreatic islet cells and endocrine pancreatic tumours, J Pathol 2002, sept;198(1):77-82.
17. Sipos B, Klapper W, Kruse ML, Kalthoff H, Kerjaschki D, Kloppel G. Expression of lymphangiogenic factors and evidence of intratumoral lymphangiogenesis in pancreatic endocrine tumors, Am J Pathol. 2004 Oct;165(4):1187-97.
18. Rubbia-Brandt L, Terris B, Giostra E, Dousset B, Morel P, Pepper MS. Lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor-C expression correlate with malignant behavior in human pancreatic endocrine tumors, Clin Cancer Res. 2004 Oct 15;10(20):6919-28.
19. Goto A, Niki T, Terado Y, Fukushima J, Fukayama M. Prevalence of CD99 protein expression in pancreatic endocrine tumours (PETs), Histopathology. 2004 Oct;45(4):384-92.
20. Yamamoto S, Tomita Y, Nakamori S, Hoshida Y, Iizuka N, Okami J, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Ishikawa O, Ohigashi H, Aozasa K, Monden M. Valosin-containing protein (p97) and Ki-67 expression is a useful marker in detecting malignant behavior of pancreatic endocrine neoplasms, Oncology., 2004; 66 (6):468-75.
21. Iino S, Abeyama K, Kawahara K, Yamakuchi M, Hashiguchi T, Matsukita S, Yonezawa S, Taniguchi S, Nakata M, Takao S, Aikou T, Maruyama I. The antimetastatic role of thrombomodulin expression in islet cell-derived tumors and its diagnostic value, Clin Cancer Res. 2004 Sep 15;10(18 Pt 1):6179-88.
22. Srivastava A, Padilla O, Fischer-Colbrie R, Tischler AS, Dayal Y. Neuroendocrine secretory protein-55 (NESP-55) expression discriminates pancreatic endocrine tumors and pheochromocytomas from gastrointestinal and pulmonary carcinoids, Am J Surg Pathol. 2004 Oct;28(10):1371-8.
23. Deshpande V, Fernandez-del Castillo C, Muzikansky A, Deshpande A, Zukerberg L, Warshaw AL, Lauwers GY. Cytokeratin 19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors, Am J Surg Pathol. 2004 Sep;28(9):1145-53.
24. Nilsson O, Jakobsen AM, Kolby L, Bernhardt P, Forssell-Aronsson E, Ahlman H. Importance of vesicle proteins in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors, Ann N Y Acad Sci. 2004 Apr;1014:280-3.
25. Tanimoto A, Matsuki Y, Tomita T, Sasaguri T, Shimajiri S, Sasaguri Y. Histidine decarboxylase expression in pancreatic endocrine cells and related tumors, Pathol Int. 2004 Jun;54(6):408-12.
26. Oda Y., Tanaka Y., Naruse T., Sasanabe R. Expression of somatostatin receptor and effects of somatostatin analog on pancreatic endocrine tumors, Surg Today 2002;32(8):690-4.
27. Wautot V., Vercherat C., Lespinasse J., Chambe B., Lenoir G.M. *et al* Germline mutation profile of MEN 1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein, Hum Mutat "2002 Jul;20(1):35-47.
28. Wild A., Langer P., Celik I., Chaloupka B., Bartsch D.K. Chromosome 22q in pancreatic endocrine tumors: identification of a homozygous deletion and potential pronostic associations of allelic deletions, Eur J Endocrinol 2001 Feb;147(4):507-513.

29. Shattuck T.M., Costa J., Bernstein M., Jensen R.T. Mutational analysis of Smad3, a candidate tumor supressor implicated in TGF-beta and menin pathways, in parathyroid adenomas and enteropancreatic endocrine tumors, J Clin Endocrinol Metab 2002 Aug;87(8):3911-4.
30. Gumbs A.A., Bassi C., Moore P.S., Falconi M. *et al*. Overexpression of the Sm-like proto-oncogene in primary and metastatic pancreatic endocrine tumors, JOP 2002 Joule;3(4):109-15.
31. Rahman Ayman, Anirban Maitra, Raheela Ashfaq, Charles J. Yeo, John L. Cameron, Donna E. Hansel. Loss of p27 Nuclear Expression in a Prognostically Favorable Subset of Well-Differentiated Pancreatic Endocrine Neoplasms, Am J Clin Pathol 2003;120:685-690.
32. Rickes S, Unkrodt K, Ocran K, Neye H, Wermke W. Differentiation of neuroendocrine tumors from other pancreatic lesions by eco-enhanced power Doppler sonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas 2003; 26:76-81*.
33. Gines A., Vazquez-Sequeiros E., Soria M.T. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors, Gastrointest Endosc 2002 Aug;56(2):291-6.
34. Mirallie E., Pattou F., Malvaux P., Filoche B., Gochaux J.M. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases, Gastroenterol Clin Biol 2002 Apr;26(4):360-6.
35. Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, Frost A, Eltoum IA, Roberson J, Jhala N. Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas: A comparison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy, Ann Diagn Pathol 2002 Apr;6(2):106-12.
36. Gritzmann N, Macheiner P, Hollerweger A, Hubner E. CT in the differentiation of pancreatic neoplasms–progress report. Dig Dis. 2004;22(1):6-17.
37. Akatsu T, Wakabayashi G, Aiura K, Suganuma K, Takigawa Y, Wada M, Kawachi S, Tanabe M, Ueda M, Shimazu M, Sakamoto M, Kitajima M. Intraductal growth of a nonfunctioning endocrine tumor of the pancreas. J Gastroenterol. 2004 Jun;39(6):584-8.
38. Chatal J.F., Le Bodc M.F., Kraeber-Bodere F., Rousseau C., Resche I.: Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors, World J. Surg 2000, 24(11):1285-1289.
39. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, Langstrom B, Oberg K, Orlefors H. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. Ann N Y Acad Sci. 2004 Apr;1014:246-57.
40. Fernandez-Cruz L., Saenz A., Astudillo E. *et al*. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and nonendocrine tumors. World J Surg 2002; 26(8):1057-1065.
41. Jimenez-Heffernan JA, Vicandi B, Lopez-Ferrer P, Gonzalez-Peramato P, Perez-Campos A, Viguer JM Fine needle aspiration cytology of endocrine neoplasms of the pancreas. Morphologic and immunocytochemical findings in 20 cases. Acta Cytol. 2004 May-Jun;48(3):295-301.
42. Hellman P., Andersson Maria, Rastad J., Jublin C.: Surgical strategy for large and malignant endocrine pancreatic tumours, World J. Surg 2000, 24(11):1353-1360.
43. Efron DT, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ. Central pancreatectomy with pancreaticogastrostomy for benign pancreatic pathology. J Gastrointest Surg. 2004 Jul-Aug;8(5):532-8.
44. Hamada T, Isaji S, Mizuno S, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, Uemoto S. Laparoscopic spleen-preserving pancreatic tail resection for an intrapancreatic accessory spleen mimicking a nonfunctioning endocrine tumor: report of a case. Surg Today. 2004;34(10):878-81.
45. Safioleas M., Mallas E., Polizos A.: VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. Hepatogastroenterology 2005, 52,1259-1265.
46. Fjallskog M.L., Sundin A., Westlin J.E. *et al*. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumors with a combination of alpha-interferon and somatostatin analogs. Med Oncol 2002;19(1):35-42.
47. Schindl M., KKaczirek K., Kaserer K. *et al*. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumours of clinical help?, World J. Surg. 2000;24 (11):1312-1318.
48. Hochwald S.N., Zee S., Conlon K.C., Colleoni R. *et al*. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasm: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. J. Clin Oncol 2002;20(11): 2633-2642.
49. Schimcke R.N. Disorders affecting multiple endocrine systems, în Harrison's Priciples of Internal Medicine, 1991, vol. 2, 12-th Ed., McGraw-Hill, Inc, 1811-1812.
50. Zarnegar R., Brunaud L., Clark O.H. Multiple endocrine neoplasia type 1 Current Treatement Options Oncol 2002;3(4):335-348.
51. Migliori M., Tomassetti P., Campana D., Boschi S., Pezzili R. *et al*. A meal stimulation test in the diagnosis of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1, Endocrine 2002;17(3):229-232.
52. Târcoveanu E., Strat V., Cotea Elena *et al*l. Sidromul Wermer. Chirurgia (Buc),1997, (92), 4, 257-267.
53. Li M.L., Norton J.A.: Gastrinoma. Curr treat options Oncol 2001;2(4):337-346.
54. Pisegna J.R. Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states, în Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 7-th edition, Saunders Elsevier Science 2002, 782-789.
55. Caviness V.S, jr. Neurocutaneous syndromes and other developmental disorders of the central nervous system, în Harrison's Priciples of Internal Medicine vol. 2, 12-th Ed., McGraw-Hill, Inc, 2055.
56. Juvara I., Dragomirescu C.: Insulinoamele în Cancerul şi alte tumori ale sistemului endocrin, s. red. I. Chiricuță,Colecția Enciclopedia Oncologică, Vol. 14, 1984, Cluj-Napoca, 262-83.
57. Târcoveanu E., Moldovanu. R., Niculescu D., Georgescu St., Lupascu. Cr., Dimofte G.: Tumori pancreatice endocrine, Chirurgia (Bucur). 2006 Mar-Apr;101(2):175-81.
58. Dragomirescu C., Liţescu M., Iorgulescu R. Tumorile pancreasului în Tratat de patologie chirurgicală, s. red. N. Angelescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 2025-43.

59. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. Surg Clin North Am. 2004 Jun;84(3):775-85.
60. Masayuki K., Masayuki Imamura, Ryo H., *et al*. Curative resection of microgastrinomas based on the intraoperative secretin test. World J Surg 2000, 24(11), 1425-30.
61. Varvarigou A, Bouziotis P, Zikos C, Scopinaro F, De Vincentis G:Gastrin-releasing peptide (GRP) analogues for cancer imaging. Cancer Biother Radiopharm. 2004 Apr;19(2):219-29.
62. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE, *et al*. Somatostatinomas, PPomas and neurotensinomas. Semin Oncol 1987;14:263.
63. Vinik AI, Moattari AR. Treatment of endocrine tumors. Endocr Clin North Am 1989;18:483.

H. NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE

EUGEN TÂRCOVEANU

Neoplaziile endocrine multiple (*Multiple Endocrine Neoplasia* – MEN) sunt sindroame caracterizate prin asocierea simultană sau succesivă la acelaşi bolnav a unor leziuni hiperplazice sau tumorale, benigne sau maligne, de obicei hipersecretante, a cel puţin două glande endocrine, fără interrelaţii funcţionale evidente. Aceste tumori neuroendocrine derivă nu numai din aşa-numitele celule APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), ci şi din celulele stem multipotente ale ţesutului respectiv, originea comună embriologică fiind sugerată de aspectul multifocal şi multiglandular. În majoritatea cazurilor, MEN au predispoziţie genetică, afecţiunea transmiţându-se dominant autosomal.

Sunt descrise până în prezent trei tipuri distincte de MEN: MEN 1 (sindromul Wermer), MEN 2A (sindromul Sipple) şi MEN 2B (sindromul Shimcke), la care se adaugă complexul Carney.

A. NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ DE TIP 1

MEN 1 (sindromul Wermer) interesează **glandele paratiroide** (hiperparatiroidism – adenoame, hiperplazie), **pancreasul endocrin** (gastrinom, insulinom, glucagonom, VIP-om, tumoră secretoare de polipeptid pancreatic) şi **hipofiza anterioară** (prolactinom, somatotropinom, corticotropinom sau tumori nefuncţionale). În sindromul Wermer pot fi prezente, în mod variabil, adenoame tiroidiene şi afecţiuni ale suprarenalei, dar nu feocromocitom sau carcinom medular tiroidian [1, 2].

În 1954, Wermer publică un caz al unui pacient care, împreună cu cele patru fiice ale sale, prezentau ulcere peptice asociate cu alte tulburări hormonale, observaţie pe care Zollinger şi Ellison o vor prelua în studiul lor. Robert Zollinger şi Edwin Ellison, în 1955, adunând patru cazuri din literatură şi două din experienţa personală, descriu sindromul care le poartă numele, caracterizat prin ulcere jejunale cu hipersecreţie şi hiperaciditate gastrică, recidivante după tratamentul chirurgical clasic, secundar unei tumori pancreatice cu celule non-beta insulare [3]. După câţiva ani s-a identificat gastrina, hormonul care explică modificările clinico-paraclinice din sindromul Zollinger-Ellison.

Incidenţa sindromului Wermer este relativ rară (3–20 cazuri la 100 000 locuitori), cu o penetranţă foarte mare şi o afectare egală a ambelor sexe [1]. Nu există predominanţă legată de rasă, etnie sau zona geografică.

Sunt descrise doua forme de MEN 1: sporadică şi familială.

MEN 1 este o afecţiune genetică dominant autosomală. Locusul afectat se găseşte pe cromozomul 11, braţul lung, banda 13 şi codează *menina* (proteină nucleară de 610 aminoacizi a cărei conformaţie nu o încadrează în alte familii structurale descrise până în prezent), ce stabileşte interacţiuni reglatorii cu mai mulţi factori transcripţionali, precum AP1, JunD, Smad3, NFkB [1, 4] şi, astfel, este implicată în reglarea unor funcţii celulare importante, cum ar fi replicarea ADN, repararea leziunilor ADN, precum şi în transcripţie. Gena ce codează menina are o organizare multiexonică (10 exoni), şi diverse studii au identificat până în prezent peste 400 de mutaţii punctiforme somatice sau de linie germinală cu localizare în variaţii ei exoni. Alterările genice descrise sunt fie mutaţii de tip *missense* (situaţie în care alterarea unei baze azotate duce la schimbarea aminoacidului codat de către acel codon, circa 20% din cazuri), fie de tip *nonsense* (situaţie în care se generează un codon stop care conduce la obţinerea în final a unui lanţ proteic amputat, circa 20% din cazuri), fie mutaţii afectând situsurile de matisare (7%), fie decalaj al cadrului de citire codonic prin inserţii sau deleţii (restul de 50% din cazuri). În timp ce prima categorie de mutaţii se asociază mai frecvent cu

hiperparatiroidism izolat, cea de-a doua este asociată cu malignitatea [1]. Alterarea structurală asociată acestor mutaţii se reflectă în plan funcţional în perturbarea interacţiunii prin diversele domenii componente ale meninei cu JunD (codonii 1-40, 139-242, 323-428), Smad3 (codonul 478) şi NFKB (codonii 276-479). Menina acţionează ca un factor supresor tumoral. Actualmente, diagnosticul ADN adresat genei pentru menină este important în identificarea precoce a mutaţiilor prezente în genomul somatic al purtătorilor asimptomatici, cărora li se indică supraveghere periodică (*screening* biochimic şi/sau radiologic) pentru diagnosticul precoce al sindromului Wermer tipic, dezvoltat în decada 4 sau 5 [1]. Trebuie menţionat că aproximativ 10–20% dintre cazurile MEN 1 sunt secundare unor alterări genice în afara exonilor funcţionali ai genei (în promoter, regiunile vecine non-translabile UTR).

De obicei, leziunile sunt metacrone, vârstnici prezentându-se adesea cu o simptomatologie mai completă.

Glandele paratiroide sunt primele şi cel mai frecvent afectate în MEN 1 (95%). Toate cele patru glande au tendinţa de a fi hiperactive, descărcând în circulaţie cantităţi mari de parathormon; se produce hipercalcemie, prezentă cu mulţi ani înainte de a fi descoperită întâmplător sau prin *screening* familial. Hipercalcemia nerecunoscută poate duce la eliminarea calciului în exces prin urină, cu apariţia secundară a litiazei urinare sau alterarea funcţiei renale. Majoritatea persoanelor care au o susceptibilitate de a avea MEN 1 vor face hiperparatiroidism simptomatic în jurul vârstei de 50 ani, dar boala poate fi depistată înainte de 20 ani [1]. Hiperparatiroidismul poate fi asimptomatic mulţi ani (fapt demonstrat de observaţiile necroptice).

Hiperparatiroidismul este sindromul de debut care conduce la diagnosticul de MEN, de aceea se indică dozarea calcemiei şi a nivelului seric al parathormonului la toţi pacienţii cu tumori ale pancreasului endocrin şi la membrii familiilor acestor bolnavi care prezintă un risc mai crescut de a face boala decât restul populaţiei.

Tabloul clinic se traduce prin semne generale astenie, nervozitate, anorexie, constipaţie, poliurie, tablou completat uneori de semne sugestive pentru diagnostic – litiază urinară cu caracter recidivant, dureri musculare sau osoase. În majoritatea cazurilor, manifestările clinice apar mai precoce decât în hiperparatiroidismul sporadic.

Anatomopatologic se evidenţiază o hiperplazie difuză a celulelor paratiroidiene principale. Acest aspect este important pentru chirurg, care va căuta sistematic toate cele patru glande, dar şi eventualele glande supranumerare care se pot observa la 15% din cazuri. Au fost semnalate cazuri cu hiperparatiroidism acut.

Tratamentul constă în extirparea a trei glande şi a unei mici părţi din a patra. Postoperator se va monitoriza calcemia pentru a înregistra hiperparatiroidismul recurent.

Aproximativ unul din trei pacienţi cu MEN 1 au tumori pancreatice endocrine (TPE) – gastrinoame, care determină sindromul Zollinger-Ellison, caracterizat prin ulcere peptice severe care, netratate, duc la perforaţii gastrice sau intestinale, HDS. **Interesarea pancreasului endocrin** este frecventă în sindromul Wermer, adesea după 10–20 de ani de la diagnosticarea unui hiperparatiroidism la pacientul respectiv.

Gastrinoamele din MEN 1, sunt multicentrice şi sunt menţionate în diverse studii cu o incidenţă variind între 9% şi 70% (rata medie 25%) [1]. La 30% dintre bolnavii cu sindrom Zollinger-Ellison se poate stabili diagnosticul de MEN 1. Peste 60% din bolnavii cu MEN 1 au niveluri crescute ale gastrinemiei.

Unii pacienţi cu MEN tip 1 pot prezenta sindromul Zollinger-Ellison înainte de manifestările hiperparatiroidismului. Gastrinomul poate debuta fie prin durere abdominală şi diaree, fie prin complicaţii ale ulcerului peptic (perforaţie, hemoragie). Sindromul Zollinger-Ellison este cel mai frecvent sindrom „insular" pancreatic la bolnavii cu MEN 1, urmat de insulinom întâlnit la peste 30% din cazuri. Sincron sau metacron pot apare modificări histochimice ale diferitelor celule care secretă diverse peptide cu răsunet clinic polimorf.

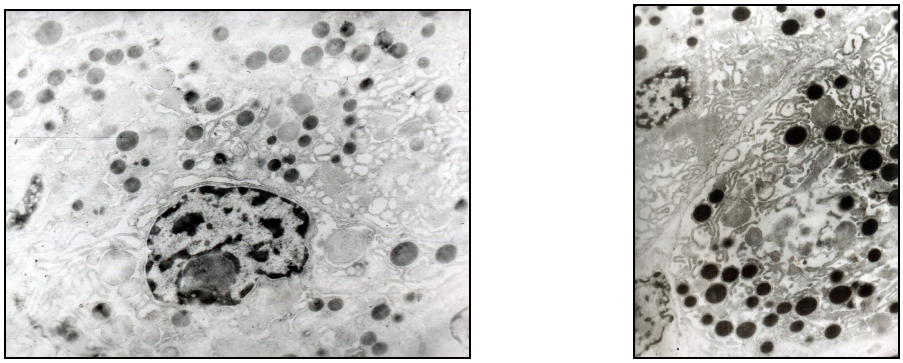
Sindromul Zollinger-Ellison din MEN 1 are aceleaşi semne clinice ca şi manifestarea izolată a aceluiaşi sindrom: diaree cronică şi existenţa unor ulcere digestive înalte. Manifestările sindromului Zollinger-Ellison asociat cu MEN 1 apar la pacienţi mai tineri decât cei cu forma sporadică, cu o prevalenţă mai mare la femei.

Gastrinomul poate avea localizări diferite: pancreas, jejun, stomac, ficat, rinichi, noduli limfatici. Diversele studii au arătat că 5–60% dintre aceste tumori sunt situate în pancreas, 3–38% în duoden şi până la 23% în limfonodulii peripancreatici şi periduodenali. Este descris un „triunghi al gastrinomului", o zonă bine delimitată în care se găsesc majoritatea gastrinoamelor [5, 6]. La 43% din pacienţi există posibilitatea localizării duodenale a unor gastrinoame de dimensiuni mici, dar cu potenţial ulcerogen important [4]. Aceste microtumori, frecvent multiple, cu diametre de 0,5–0,6 cm, situate intraepitelial, nu se percep palpator putând fi decelate prin ecografie endoscopică sau intraoperator prin duodenotomie şi eversiunea mucoasei sau transiluminare endoscopică [7]. A fost semnalată ameliorarea tabloului clinico-paraclinic al acelor bolnavi la care, odată cu gastrectomia totală, s-a rezecat şi regiunea bulbară îndepărtând în acest mod un gastrinom neidentificat preoperator. Au mai fost descrise la nivelul limfonodulilor peripancreatici, periduodenogastrici microtumori încapsulate gastrin-pozitive, care pot fi primare sau secundare de la gastrinoame duodenale oculte descoperite întâmplător prin secţiuni seriate, după ce iniţial scăpaseră examenului anatomopatologic [8]. Procentul de depistare intraoperatorie a tumorilor variază între 10 şi 38%. Ideal ar fi ca, în toate cazurile, pacienţii cu MEN 1 să fie supuşi unor investigaţii complexe de depistare a tuturor tumorilor endocrine cu localizări variate. Explorarea imunocitochimică va permite detectarea precisă a hormonilor polipeptidici.

Rata malignităţii gastrinoamelor asociate cu MEN 1 este de 50%. Prognosticul gastrinoamelor maligne este mai bun pentru tumorile cu potenţial metastazant limitat sau pentru cele cu localizare limitată la limfonodulii regionali şi nefavorabil pentru tumorile cu o capacitate metastazantă crescută.

La bolnavii la care se presupune existenţa unui gastrinom, protocolul de investigaţii începe cu pancreasul, unde se întâlnesc localizările cele mai frecvente (50–60%) tumorile ajungând la dimensiuni de 1–6 cm. Dacă nu sunt depistate tumori la acest nivel, următorul pas este explorarea primei porţiuni a duodenului unde gastrinoamele, fiind de mici dimensiuni (<6 cm), vor fi bine vizualizate doar prin transiluminare endoscopică, ecografie endoscopică [9] şi duodenotomie. Un nodul pancreatic sau duodenal evidenţiat intraoperator, cu structură histologică de tip endocrin, este foarte probabil un gastrinom (fig. 50.48a). Se recomandă ca nodulii limfatici locoregionali să fie extirpaţi şi examinaţi microscopic. Tratamentul gastrinoamelor este dificil. Clasic se recomanda gastrectomia totală. În prezent se recurge la administrarea de inhibitori ai pompei de protoni, uşor de administrat pe cale orală, care previn apariţia complicaţiilor în sindromul Zollinger-Ellison.

La 51–65% dintre bolnavii cu MEN 1 apare **afectarea hipofizară anterioară**, dar numai 15% din ei au manifestări clinice, simptomatologia fiind determinată fie de prezenţa unei tumori, fie de tulburări endocrine. Cel mai frecvent se înregistrează prolactinomul (fig. 50.48b). În 1/3 din cazuri pot să apară semne ale hipersecreţiei hormonului de creştere (uneori cu acromegalie) şi, mai rar, ale ACTH sau MSH.



a b

Figura 50.48. Microscopie electronică – sindromul MEN 1: a. celulă endocrină pancreatică încărcată cu multiple granule secretorii; b. celule din lobul anterior hipofizar cu granule secretorii.

Interesarea suprarenalei include adenoame „silenţioase", hiperplazii adrenocorticale, adenoame secretoare de cortisol şi, mai rar, carcinoame. MEN 1 mai poate asocia tumori timice şi carcinoide bronhice. Tumorile carcinoide se localizează intratoracic sau în peretele gastric, dar în MEN 1 rareori sunt hormonal secretante. De asemenea, mai pot fi depistate lipoame sau angiofibroame care conduc la diagnosticul de MEN 1 înainte ca anomaliile endocrine să devină manifeste.

MEN 1 poate fi depistat prin testare de la vârsta de 18 ani sau mai devreme dacă există o suspiciune. *Screening*-ul mutaţiilor genice poate identifica mai mult de 85% din pacienţii cu MEN 1. Gradul de penetranţă al MEN 1 la vârsta de 20 de ani este de aproximativ 43%.

CLINICA

Clinica pacienţilor cu MEN 1 variază în funcţie de asocierea tumorilor endocrine. Peste 80% din bolnavi au hiperparatiroidism (hipercalcemie, nefrocalcinoză). Tabloul clinic este influenţat şi de tipul de tumoră pancreatică endocrină (TPE). Ulcerul peptic şi complicaţiile sale sunt sugestive pentru gastrinom (54% din MEN 1); crizele de hipoglicemie apar în cazul prezenţei insulinomului (20% din MEN I). VIP-oamele (sindrom diareic sever, tulburări electrolitice) se întâlnesc la 3% din pacienţii cu MEN 1. Tabloul clinic poate fi completat de prezenţa cefaleei, tulburări de vedere, modificări ale câmpului vizual, acromegalie, sindrom Cushing [4].

DATE DE LABORATOR

Datele de laborator sunt reprezentate de investigaţiile hormonale pentru diferitele tumori:

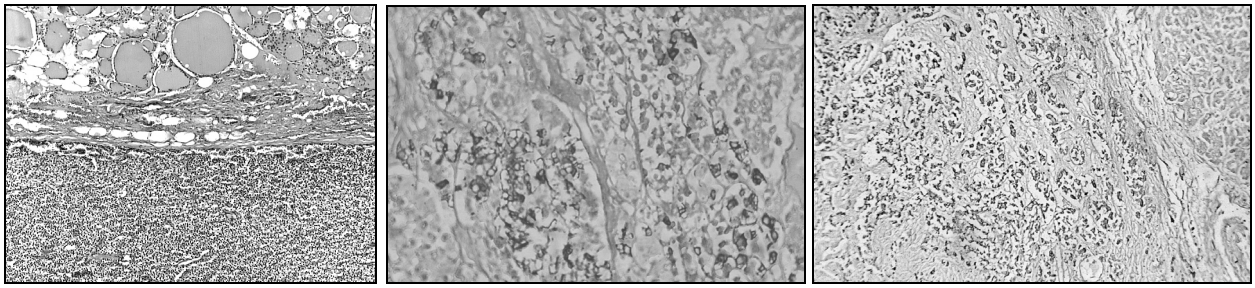
- nivelurile gastrinei serice mai mari de 115 ng/ml şi rezultatele testului cu secretină (creşterea gastrinei peste 200 ng/ml după injectarea intravenoasă a 2 U/kgC secretină) orientează diagnosticul spre sindrom Zollinger-Ellison;
- creşterea nivelurilor serice de insulină, peptid C sau concentraţiilor de proinsuline sunt specifice insulinomului;
- niveluri ridicate ale glucagonomului seric definesc glucagonomul;
- creşterea nivelurilor serice de VIP definesc biochimic VIP-omul;
- în tumorile adenohipofizei se găsesc valori mari ale hormonului de creştere, factorului de creştere insulin-like (IGF-1) şi prolactinei;
- asocierea carcinoidelor se traduce prin niveluri crescute ale serotoninei, acidului 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA) urinar, calcitoninei, cortisolului urinar liber în 24 de ore şi corticotropinei.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul MEN se precizează pe baza tabloului clinic sugestiv pentru atingerea poliglandulară, pe datele biochimice şi prin metode imagistice, care vor aprecia morfologia şi topografiei paratiroidelor (ecografie, CT, IRM, scintigrafie paratiroidiană), identificarea TPE (ecografie endoscopică, scintigrafie cu octreoscan, arteriografie, ecografia intraoperatorie) şi interesarea hipofizară (radiografie de şea turcească, CT, IRM cranian). Explorarea organelor ţintă este foarte importantă: radiografie eso-gastro-duodenală – ulcer peptic (gastrinom), ecografie renală – litiază renală (hipercalcemie, hiperparatiroidism) etc.

Diagnosticul precoce de MEN are la bază ancheta familială, urmată de teste imagistice sau biologice (inclusiv determinarea mutaţiilor genetice – menina) [1, 10].

Diagnosticul histopatologic (fig. 50.49). În toate glandele paratiroide se observă hiperplazia glandulară, proliferarea difuză sau nodulară a celulelor principale, printre care apar celule oncotice.La nivel pancreatic se observă numeroase microadenoame, mai ales la nivelul cozii, cu dispoziţie trabeculară. Imunohistochimic se evidenţiază celulele tumorale cu anticorpi anti polipeptidupancreatic, glucagon, insulină şi gastrină. Gastrinoame localizate în prima porţiune a duodenului sunt pozitive pentru gastrină şi pot da metastaze în nodulii limfatici regionali. La nivelul stomacului se evidenţiază hiperplazia difuză a celulelor enterochromafin-like, iar dacă există tumori, acestea rar au potenţial de metastazare.



a b c

Figura 54.49. Aspecte histopatologice din sindromul MEN 1: a. adenom paratiroidian coloraţie hematoxilină eozină, ob. × 4: celule principale, capsula adenomului şi tiroida de vecinătate; b. adenom pancreatic, ob. × 10, cu plaje de celule Grimelius pozitive; c. adenom hipofizar cu celule cromofobe, coloraţie hematoxilină eozină, ob. × 4.

Examenul anatomopatologic evidenţiază în adenohipofiză mai frecvent adenoame, mai rar hiperplazie şi extrem de rar carcinoame.

TRATAMENT

Tratamentul MEN 1 nu trebuie privit ca tratamentul unei tumori localizate la nivelul unui organ, ci ca abordul unui ţesut patologic sau cu potenţial crescut de a deveni patologic. Toţi bolnavii cu MEN trebuie luaţi în evidenţă şi supravegheaţi toată viaţa, deoarece tumorile pot fi metacrone sau rămân multă vreme asimptomatice.

În MEN 1 cu hiperparatiroidism, tratamentul chirurgical este indicaţia de elecţie. In sindromul Zollinger-Ellison din MEN 1 se va realiza iniţial corectarea hiperparatiroidismului. Paratiroidectomia (îndepărtarea a 3 1/2 sau a celor 4 glande paratiroide) cu autografa imediată de ţesut paratiroidian în musculatura antebraţului nondominant este urmată de normalizarea calcemiei poate duce la scăderea hipergastrinemiei şi a hipersecreţiei gastrice acide. Se va marca ţesutului paratiroidian rezidual cu clipsuri, deoarece este posibilă reintervenţia.

Rolul chirurgiei în tratamentul sindromului Zollinger-Ellisson din MEN 1 este nuanţat. Tratamentul chirurgical este indicat la pacienţii cu gastrinoame confirmate biologic şi imagistic, fără metastaze la distanţă. Evidenţierea TPE impune enucleerea sau rezecţia în funcţie de localizarea şi tipul histologic al tumorii [13]. În tratamentul gastrinoamelor asociate MEN 1 există două tendinţe: tratament medicamentos (inhibitori ai pompei de protoni, anti-H2) în tumorile sub 2 cm şi tratament chirurgical (rezecţie) când diametrul tumorii depăşeşte 2,5 cm [14]. Se preferă excizia locală a tumorii, cu practicarea pancreatectomiei distale pentru tumorile corpului sau cozii pancreasului, operaţie care reduce riscul apariţiei metastazelor. Rezecţia metastazelor hepatice poate fi benefică. În glucagonoame este indicată rezecţia chirurgicală. În VIP-oame este indicată rezecţia tumorilor unice sau multiple, chiar pancreatectomie caudală.

Administrarea de octreotid controlează simptomatologia la 80% din pacienţii inoperabili. Radioterapia internă cu ^{90}Y-octreotide este utilă în TPE [15]. În prolactinoame si tumorile secretante de somatotrop se recomandă rezecţia chirurgicală. Bromocriptina este folosita în tratamentul prolactinoamelor, iar somatostatina este indicată în mod particular la pacienţii cu acromegalie, la care nu s-a putut îndepărta complet tumora.

O parte din tumorile carcinoide au invazivitate locală sau dau metastaze (timice), dar se pot extirpa. În cazul metastazelor hepatice este indicată streptozotocina cu sau fără asocierea de 5FU, la care se adaugă analogi sintetici ai somatostatinei cu acţiune prelungită.

Deoarece terapia precoce îmbunătăţeşte **prognosticul,** *screening*-ul este important în toate formele de MEN. Se vor investiga selectiv bolnavii cu risc: cazurile cunoscute de MEN, istoricul familial pozitiv pentru MEN, sindrom Zollinger-Ellison. Testele de *screening* urmăresc calciul seric, PTH, gastrina, glucoza, prolactina, hormonul de creştere. Studiul genic presupune analiza mutaţiei genei MENIN. Ideal ar fi ca toate cazurile de MEN 1 să fie supuse unor investigaţii complexe de depistare a tuturor tumorilor endocrine cu localizări variate.

În MEN 1 **prognosticul** este în general bun în prezența unei afectări discrete a paratiroidelor, a celulelor insulare pancreatice sau a adenohipofizei. Carcinomul celulelor insulare pancreatice şi carcinoidele sunt lent progresive. Pacienții cu gastrinom în contextul MEN au un prognostic mai bun decât cei cu forme sporadice de gastrinom. Sindromul Zollinger-Ellison este cea mai importantă **cauză de deces şi de morbiditate** în MEN 1. Într-un studiu pe 103 pacienți cu MEN 1, mortalitatea a fost de 46%, decesul survenind după vârsta de 47 ani [15].

B. NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ DE TIP 2

MEN 2 este o afecțiune ereditară rară şi complexă, caracterizată prin asocierea la acelaşi bolnav a carcinomului tiroidian medular (CTM), feocromocitomului uni- sau bilateral şi a altor hiperplazii sau neoplazii ale diferitelor țesuturi endocrine.

În 1961, Sipple descrie pentru prima dată asocierea între carcinomul tiroidian medular şi feocromocitom. În 1965, Williams raportează asocierea patologică a acestor două entități cu hiperparatiroidismul. În aceeaşi perioadă, această asociere este descrisă şi de Schimke şi Hartmann

Au fost descoperite două forme diferite de MEN 2: sporadică şi familială. Forma sporadică reprezintă subtipul care asociază două dintre principalele tumori endocrine MEN tip 2. Forma familială este mai frecventă, are o transmitere autosomală şi reprezintă forma în care există cel puțin o rudă de gradul 1 cu una dintre tumorile endocrine caracteristice sindromului.

MEN 2 include trei subtipuri: MEN 2A, MEN 2B şi carcinomul medular tiroidian familial (CMTF).

Sindromul MEN 2 a fost raportat la aproximativ 500 – 1000 familii în întreaga lume, iar prevalența a fost estimată la aproximativ 1 la 30 000 de indivizi. MEN 2A reprezintă peste 80% din toate cazurile de MEN 2.

TABLOU CLINIC, DIAGNOSTIC, TRATAMENT

1. MEN 2A (sindromul Sipple)

Forma cea mai frecventă a sindromului MEN 2 (80% din cazuri) se caracterizează prin asocierea **carcinomului medular tiroidian** (CMT), a **feocromocitomului** uni- sau bilateral (în peste 50% din cazuri) cu **hiperparatiroidismul** (în 15–30% din cazuri), dar fără tumori pancreatice endocrine.

Hiperplazia celulelor C apare precoce în timpul vieții şi poate fi considerată ca o leziune precursoare pentru CMT. **CMT** este, în general, prima manifestare a MEN 2A. În familiile cu MEN 2A, manifestările biochimice ale CMT apar la vârste între 5–25 ani.

Feocromocitomul este o tumoră secretantă de catecolamine care se dezvoltă pe o hiperplazie a medulosuprarenalei, secundar unei mutații a celulelor germinale RET, dar care devine manifestă (teste biochimice şi/sau metode imagistice) la doar 50% dintre pacienți. În 70% din cazuri este bilateral. Vârful de incidență maximă este în jurul vârstei de 40 ani, dar pot fi interesați şi copii sub 10 ani.

Mai puțin de 25% din pacienți prezintă un **hiperparatiroidism** franc. Unele variante de MEN 2A pot fi **asociate** cu sindroame paraneoplazice (amiloidoza licheniformă cutanată sau producerea excesivă de ACTH). Leziunile cutanate lichenoide sunt localizate, de obicei, la nivelul porțiunii superioare a spatelui, şi pot apare înainte de debutul CTM. Unii pacienți cu MEN 2A dezvoltă boala Hirschprung (absența celulelor ganglionare vegetative din plexul parasimpatic al colonului distal), prezentând ocluzie cronică şi megacolon.

2. MEN 2B (sindromul Shimcke)

Se întâlneşte în aproximativ 5% din cazurile cu MEN 2 şi include carcinomul medular tiroidian (bilateral), ganglioneuromatoză, neurofibroame, anomalii scheletale (pectus excavatum, sindrom Marfan etc.) [18]. Pacienții prezintă unele aspecte de fenotip marfanoid (anomalii de dezvoltare, cum sunt raportul scăzut între dimensiunile părților superioară şi inferioară ale corpului, cifoscolioză sau lordoză, laxitate articulară), nevroame corneene şi mucoase. Acest subtip MEN 2B este caracterizat prin apariția precoce (de obicei cu 10 ani mai devreme ca MEN 2A) a unor forme mai agresive de CMT şi feocromocitom (40–50 %

din cazuri), neuroame multiple şi/sau ganglioneuromatoză digestivă (40% dintre cazuri), dar fără interesare paratiroidiană.

CTM este mai agresiv şi apare mai frecvent la copii. Tiroidectomia profilactică cu limadenectomie este recomandată la copiii sub 5 ani care au mutaţii ale liniei germinale RET la nivelul exonului 16. Feocromocitoamele apar mai devreme decât la pacienţii cu MEN 2 A şi au aceleaşi caracteristici. Spre deosebire de CTM care metastazează frecvent, acest tip de feocromocitom dă rar metastaze (0–25%). MEN 2B este forma cea mai agresivă de MEN 2, cu morbiditate şi mortalitate mai mari comparativ cu pacienţii cu MEN 2A. Factorii de prognostic importanţi sunt perioada de urmărire şi momentul primei manifestări a bolii sau al diagnosticului.

3. Carcinomul medular tiroidian familial (CMTF)

Este un subtip al MEN 2 în care persoanele afectate dezvoltă numai carcinom tiroidian medular, fără alte manifestări de MEN 2. Această formă se referă numai la apariţia CMT la cel puţin 4 membri ai aceleiaşi familii. Prognosticul este relativ bun în majoritatea cazurilor.

Cele mai multe cazuri de CMT şi/sau feocromocitom sunt sporadice. Numai 10% din cazuri sunt ereditare şi se încadrează în MEN 2.

Carcinomul medular tiroidian

Dezvoltat din celulele parafoliculare C producătoare de calcitonină, carcinomul medular tiroidian, este obligatoriu în toate cazurile de MEN 2, reprezentând de regulă şi prima manifestare clinică. CMT apare, de obicei, într-o ordine descrescătoare a severităţii în MEN 2B, MEN 2A şi CMTF. CMT se dezvoltă iniţial pe o hiperplazie multifocală a celulelor C, a cărei progresie către CMT este extrem de variabilă şi poate dura mai mulţi ani. CMT prezintă o tendinţă naturală către metastazarea locală (limfonoduli cervicali, mediastinali) şi la distanţă (ficat, os, plămâni). La pacienţii MEN 2A, manifestările biochimice ale CMT apar în general între 5–25 ani. Dacă aceşti pacienţi nu sunt trataţi, CMT se poate manifesta ca o tumoră cervicală cu debut la vârsta de 15–20 ani. Diareea poate apare la pacienţi cu metastaze multiple de CMT, în asociere cu niveluri crescute ale calcitoninei plasmatice. La pacienţii MEN 2B, CMT este mai agresiv şi apare, de obicei, cu 10 ani mai devreme. Pacienţii cu MEN 2B care nu sunt tiroidectomizaţi precoce vor dezvolta metastaze la vârste fragede.

CMT se corelează, în general, cu niveluri crescute serice ale calcitoninei (bazal, sau stimulat cu pentagastrină şi calciu sau ambele), considerată marker tumoral specific pentru CMT (normal < 10 pg/ml).

Metodele imagistice (ecografia, CT, IRM) sunt utile pentru a aprecia extensia tumorală şi existenţa metastazelor.

Chirurgia este tratamentul de elecţie al CMT, atât pentru pacienţii MEN 2A, cât şi pentru cei MEN 2B. Tratamentul chirurgical constă în tiroidectomie totală şi limfadenectomie care, ideal, trebuie realizată înainte de vârsta posibilei transformări maligne. Biopsia cu ac fin şi evaluarea nivelului calcitoninei serice (bazal şi la 2, respectiv 5 minute după stimularea cu calciu) sunt importante pentru diagnosticul preoperator al CMT.

Feocromocitomul

Apare la aproximativ 50% dintre pacienţii MEN 2A şi MEN 2B [18], este aproape totdeauna benign, are tendinţa de a fi bilateral în 50–80% dintre cazuri. În general, feocromocitomul este prima manifestare a bolii în 25% dintre cazuri, după CTM care este raportat a fi sindromul de debut la 40% din bolnavi; în timp ce în 35% dintre cazuri CTM şi feocromocitomul sunt diagnosticate în acelaşi timp. Feocromocitomul poate determina hipertensiune arterială, cefalee episodică, palpitaţii, nervozitate, transpiraţii, paloare din cauza sintezei excesive de epinefrină, norepinefrină şi dopamină. În feocromocitom secreţia urinară totală de catecolamine depăşeşte 100–300 mcg/dl. Nivelurile serice de peste 2 000 mcg/ml sunt patognomonice [16]. Testele pentru metanefrinele serice şi urinare sunt cele mai fidele.

Pentru diagnostic sunt indicate CT, IRM, scintigrafia cu metaiodobenzylguanidine (MIBG), OctreoScan-ul, examenul PET.

La toți pacienții MEN 2A şi MEN 2B preoperator trebuie exclusă prezența unui feocromocitom funcțional prin analize biochimice adecvate. Dacă se descoperă un feocromocitom, suprarenalectomia trebuie realizată înainte de tiroidectomie sau de altă intervenție chirurgicală, pentru a evita criza catecolaminică intraoperatorie. Tratamentul feocromocitomului constă în excizia chirurgicală laparoscopică. Tratamentul pe termen lung cu alfa şi beta blocante trebuie folosit doar la pacienții cu tumori nerezecabile.

Hiperparatiroidismul primar (HPTP)

Apare în 20–30% dintre pacienții MEN 2A şi este asimptomatic în majoritatea cazurilor. Diagnosticul este pus pe baza testelor biochimice care arată un nivel ridicat al PTH seric şi al calciului. Tratamentul HPTP în MEN 2 este chirurgical: paratiroidectomie subtotală sau totală cu autotransplantarea în muşchiul sternocleidomastoidian sau în musculatura antebrațului. Bolnavii operați vor fi monitorizați pentru a detecta posibile recurențe.

Gena responsabilă de MEN 2

Este varianta patologică a protooncogenei RET, ce codifică un receptor tirozin-kinazic membranar, fiind localizată în regiunea pericentromerică a cromozomului 10 (10q11.2). Proteina RET este o subunitate a unui complex multimolecular care leagă factori de creştere din familia factorului neurotrofic de origine glială (GDNF). Domeniul intracelular al RET conține cel puțin 12 situsuri de autofosforilare. Tirozinele RET fosforilate servesc drept sedii de fixare pentru proteinele semnal intracelulare. Frecvent, testele de mutații interesează doar o parte din protooncogenele RET şi pot identifica 97% din pacienții cu MEN 2. Spre deosebire de MEN 1, RET are expresie specifică în celulele derivate din creasta neurală, celulele C în glanda tiroidă sau celulele cromafine din suprarenală. Ca oncogenă, activarea RET determină *in vivo* hiperplazie celulară si tumorigeneză. Aproximativ 98% dintre pacienții MEN 2 prezintă mutații ale c-RET afectând mai mulți dintre cei 21 de exoni ai genei. Mutațiile MEN 2 sunt localizate în exonii 10, 11, 13, 14, 15, 16, şi 8. Mutațiile c-RET de la nivelul domeniului bogat în cisteină şi de la nivelul domeniilor tirozin-kinazice determină activarea constitutivă a tirozin-kinazei receptorului mutant [16].

Sindromul MEN 2 prezintă o **corelație puternică genotip-fenotip.** Mutațiile uneia dintre cele 6 cisteine din domeniul extracelular bogat în cisteină al RET (609, 611, 618, 620, 630 pe exonul 10 şi 634 pe exonul 11) sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de MEN 2A (93–98%) şi pentru majoritatea CMTF (81%). Circa 85% dintre pacienții MEN 2A au o mutație a codonului 634, în special C634R, strict asociată cu apariția feocromocitomului şi/sau HPTP. Doar 30% dintre pacienții cu CMTF au mutații ale codonului 634; în general, mutațiile la pacienții cu CMTF sunt distribuite pe cei 6 codoni cisteinici. CMTF şi unele cazuri rare de MEN 2A au fost, de asemenea, asociate cu mutații ale domeniului intracelular al RET (la nivelul codonilor 768, 790 şi 791 de pe exonul 13, codonii 804 şi 844 de pe exonul 14 şi codonul 891 de pe exonul 15). În CMTF au fost găsite rare mutații ale codonului 631 de pe exonul 10. În contrast cu aceasta, majoritatea cazurilor MEN 2B sunt asociate cu mutații ale domeniilor intracelulare ale receptorului tirozin kinazic: mai mult de 95% dintre pacienții MEN 2B prezintă substituția A883F pe exonul 15. Recent, la pacienții MEN 2B au fost găsite şi alte mutații rare la nivelul exonilor 14, 15 şi 16 (respectiv pe codonii 804 şi 806, 904 şi 922) [17].

Mecanismele oncogenetice ale diferitelor mutații RET par a fi dependente de poziția de substituție a aminoacidului. La cuplarea ligandului, receptorii RET normali dimerizeaza, iar această dimerizare activează funcția kinazică a RET şi transducția de semnale activatoare. Substituția cisteinei cu diferiți alți aminoacizi, la nivelul domeniului bogat în cisteină, ar preveni formarea punților disulfhidrice intramoleculare, ceea ce permite dimerizarea ligand-independentă a receptorului şi activarea constitutivă a kinazei. Pe de o parte, mutațiile ce alterează reziduurile cisteinice implicate în dimerizare la pacienții cu MEN 2A şi CMTF au efect de *activare* asupra RET. În MEN 2A şi CMTF, receptorii RET mutanți (consecința substituirii unei cisteine extracelulare) sunt dimerizați constitutiv, independent de prezența ligandului. Mutațiile cisteinei din poziția 634 au

demonstrat o capacitate mai mare de transformare malignă comparativ cu mutațiile altor resturi extracelulare de cisteină. Pe de alta parte, marea majoritate a mutațiilor la pacienții MEN 2B afectează unul dintre cele două domenii intracelulare cu rol de tirozinkinază. Tirozinele fosforilate ale RET interacționează cu proteina de andocare FRR2 şi determină activarea cascadei de semnalizare a proteinkinazei activate de mitogeni (MAPK – *mitogen-activated protein kinase*). Astfel, mutațiile la acest nivel pot determina o alterare a reglării căilor MAPK. Analiza feocromocitoamelor şi CTM la pacienți cu MEN 2A şi MEN 2B releva profiluri diferite de expresie genică, ceea ce poate explica natura mai agresivă a MEN 2B. Mutațiile *inactivatoare* de la nivelul exonilor 10 şi 11 (asociate cu MEN 2A) determinate de deleția RET se asociază cu defecte neurologice congenitale, cum ar fi colonul aganglionar (maladia Hirschsprung asociată) [18].

Deoarece terapia precoce îmbunătățeşte prognosticul, *screening*-ul devine extrem de important în toate formele de MEN. Factorii de risc includ diagnosticul de MEN, istoricul familial pozitiv pentru MEN, ganglioneurinoame, nevroame cutanate, fenotip somatic marfanoid, hiperplazie paratiroidiană, carcinom tiroidian medular multicentric, feocromocitom bilateral. În funcție de tipul MEN, *screening*-ul urmăreşte testele pentru mutațiile RET, calcemia, calcitonina plasmatică bazală şi post- stimulare, catecolaminele libere plasmatice sau urinare/în 24 ore, metanefrinele, acidul vanililmandelic.

Testarea pe bază de ADN a genei c-RET oferă şansa depistării precoce a mutațiilor c-RET si reducerii morbidității şi mortalității sindromului MEN. De fapt, *recunoaşterea precoce a purtătorilor de gene mutante face posibilă prevenirea şi tratamentul CMT prin realizarea unei tiroidectomii profilactice înainte de expresia clinică a tumorii*. Testul ADN este important şi pentru detectarea şi reducerea riscurilor unui feocromocitom în lipsa suspiciunii clinice pe grupe de risc. Mai mult, agresivitatea CTM se corelează cu anumite mutații ale c-RET şi această corelație puternică genotip-fenotip este importantă în prognosticul si managementul clinic al pacienților.

Riscul de CTM a fost stratificat în trei categorii în raport cu mutațiile c-RET [16]:

1) copiii cu MEN 2B şi/sau mutații ale codonilor 883, 918, 922 ai c-RET au cel mai mare risc de CTM agresiv (nivelul 3); se indică o tiroidectomie totală cu limfadenectomie cervicală în primele 6 luni de viață;

2) copiii cu mutații la nivelul unuia dintre codonii 611, 618, 620 sau 634 ai c-RET au un risc înalt de CTM (nivelul 2); în acest caz, tiroidectomia totală cu limfadenectomie va fi realizată înainte de vârsta de 5 ani;

3) copiii cu mutații ale codonilor 609, 768, 790, 791, 804 şi 891 ai c-RET dezvoltă un CTM mai puțin agresiv şi pot fi operați mai târziu. Unii clinicieni recomandă o tiroidectomie profilactică înainte de vârsta de 5 ani, în timp ce alții sugerează tiroidectomia înainte de 10 ani. S-a propus şi testarea periodică la pentagastrină, cu tiroidectomie la primul rezultat anormal.

Indivizii cu mutații ale codonilor 609, 611, 618, 620, 630, 634, 790, V804L, 883, 918 sau 922 ai c-RET trebuie să fie controlați de rutină pentru *feocromocitom* prin determinări anuale ale catecolaminelor şi metanefrinelor plasmatice libere şi urinare fracționate. Dezvoltarea feocromocitomului este improbabilă la pacienții cu mutații ale codonilor 768 şi V804M [18].

Consilierea genetică

MEN 2 este o afecțiune monogenică cu transmitere autosomal dominantă; fiecare individ afectat are o probabilitate de 50% de a transmite gena defectă urmaşilor, indiferent de sex.

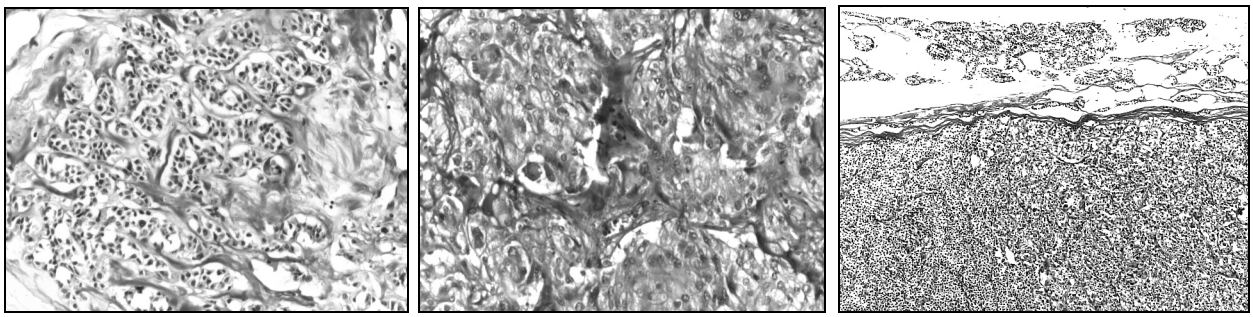
Diagnosticul histopatologic

Demonstrează asocierea tumorilor endocrine din cadrul MEN 2 (fig. 50.50).

Tratamentul chirurgical

În prezent, tratamentul chirurgical oferă unica şansă de vindecare şi, din acest motiv, detectarea precoce clinică şi genetică, alături de chirurgia profilactică la pacienții cu risc reprezintă soluția terapeutică ideală. În cazul MEN 2, tiroidectomia totală cu disecția radicală a gâtului este indicată începând cu vârsta de 5 ani dacă testul mutației RET este pozitiv. În CTM se va măsura nivelul calcitoninei la fiecare 6-12 luni după operație, deoarece creşterea valorilor serice ale calcitoninei în regiunea cervicală indică recidiva şi impune

reintervenţia. Deoarece feocromocitomul în MEN 2 este bilateral, intraoperator se vor explora ambele suprarenale. Rezecţia feocromocitomului trebuie efectuată după blocare alfa-adrenergică preoperator timp de 7–10 zile [9]. *Chimioterapia* cu streptozocin şi dacarbazine reduce dimensiunile tumorilor neuroendocrine inoperabile. În ultimele decenii, noile cunoştinţe asupra caracteristicilor moleculare şi clinice ale sindromului MEN 2, alături de disponibilitatea testelor genetice, au crescut mult şansele de intervenţie şi au redus morbiditatea şi mortalitatea. În acest moment, tratamentul chirurgical oferă singura şansă de vindecare şi, de aceea, la pacienţii cu risc se impune detectarea precoce clinică şi genetică, urmată de chirurgia profilactică [18].



a b c

Figura 50.50. Aspecte histopatologice din sindromul MEN 2: a. carcinom medular tiroidian, colorație van Gieson, ob. ×10: grupări de celule mici, cuboidale şi stromă fibroasă; b. feocromocitom, colorație hemetoxilină eozină, ob. ×10: dispoziția trabeculară şi alveolară a feocromocitelor şi vase capilare; c. adenom paratiroidian, colorație van Gieson, ob. × 4: se observă extracapsular, partiroidă restantă atrofică, capsulă conjunctivă fină continuă.

Prognostic

În general, în MEN 2A prognosticul depinde de stadiul CMT şi este bun dacă se practică tiroidectomia profilactică. În MEN 2B prognosticul este mai rezervat decât la MEN 2A deoarece CMT este mult mai agresiv (doar 50% pacienţi mai supravieţuiesc după 5–10 ani). La pacienţii cu mutaţii RET la nivelul exonului 16 se practică tiroidectomie profilactică şi *screening* pentru feocromocitom [10].Studiile moleculare asupra genei c-RET şi proteinei sale deschid noi perspective pentru *imaginarea unor metode terapeutice individualizate*, bazate pe informaţia genetică în MEN Pacienţilor cu mutaţii ale c-RET pot beneficia deja de un program optim de prevenire şi tratament al acestor tumori, din fericire rare.

C. COMPLEXUL CARNEY

Reprezintă un tip distinct de MEN, rar, care include boală adrenocorticală pigmentară primară, adenom pituitar, tumori cu celule Sertoli, noduli tiroidieni. Se însoţeşte de caracteristici neendocrine adiţionale, cum ar fi mixoame cardiace şi tegumentare, schwanoame melanotice şi lentigo.

BIBLIOGRAFIE

1. Marini Francesca A. Falchetti, Francesca Del Monte, Silvia Carbonell Sala, Alessia Gozzini, E. Luzi, Maria Luisa Brandi. Multiple endocrine neoplasia type 1. Orphanet Journal of Rare Diseases, oct. 2006, 1-38.
2. Jensen T.R., Norton A.J.: Pancreatic endocrine tumors în Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 7-th edition, Saunders Elsevier Science 2002, 988-1016.
3. Zollinger R.M., Ellison E.H.: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann.Surg., 1955, 142:709-728.
4. Wautot V., Vercherat C., Lespinasse J., Chambe B., Lenoir G.M. et al Germline mutation profile of MEN 1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein. Hum Mutat 2002 Jul;20(1):35-47.
5. Pipeleers-Marichal M, Donow C., Heitz Ph., Kloppel G.: Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. World. J. Surg. 1993, 17, 4, 481-488.
6. Wise S.R., Johnson J., Sparks D., Carey L.C., Ellison E.C.: Gastrinoma: the predictive value of preoperative localization. Surgery, 1989, 106:1087-1093.
7. Thompson N.W., Pasieka J., Fukuuchi A.: Duodenal gastrinomas, duodenotomy and duodenal exploration in

the surgical management of Zollinger-Ellison syndrome. World J.Surg., 1993, 17(4):455-462.
8. Delcore R, Friesen SR.: Role of pancreatoduodenectomy in the management of primary duodenal wall gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Surgery,1992, 112(6):1016-1023.
9. Palazzo L., Roseau G., Chaussade S., Salmeron M., Gaudric M., Paolaggi J.A.: Pancreaticoendocrine tumors: contribution of ultrasound endoscopy in the diagnosis of localization. Annales de Chirurgie, 1993, 47(5):419-424.
10. Pospai D. Tumorile pancreasului endocrin în Tratat de hepatogastroenterologie, vol. 2, s. red. L. Buligescu, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti 1999, 971-987.
11. Schimcke R.N. Disorders affecting multiple endocrine systems, în Harrison's Priciples of Internal Medicine vol. 2, 1991, 12-th Ed., McGraw-Hill, Inc, 1811-1812.
12. Târcoveanu E., V. Strat, Elena Cotea et all. Sindromul Wermer. Chirurgia, 1997, 92, 4, 257-67.
13. Richards ML, Gauger P, Thompson NW, Giordano TJ. Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas. World J Surg. 2004 Jul;28(7):652-8.
14. Li M.L., Norton J.A.: Gastrinoma. Curr treat options Oncol 2001;2(4):337-346.
15. Zarnegar R., Brunaud L., Clark O.H. Multiple endocrine neoplasia type 1 Curr Treat Options Oncol 2002;3(4):335-348.
16. Francesca Marini, A. Falchetti, Francesca Del Monte, Silvia Carbonell Sala, Isabella Tognarini, E. Luzi, Maria Luisa Brandi, Multiple endocrine neoplasia type 2. Orphanet Journal of Rare Diseases, nov. 2006, 1:45.
17. Carlig T.:Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. Curr. Opin. Oncol., 2005, Jan., 17(1), pp.7-12.
18. Santoro M., Melillo R.M., Carlomagne F., Vecchio G., Fusco A.: Minireview RET: normal and abnormal functions. Endocrinology, 2004, 145:5448-5545.

I. TRANSPLANTUL DE INSULE PANCREATICE

SIMONA OLIMPIA DIMA, BOGDAN MIHAIL DOROBANȚU

INTRODUCERE

Diabetul zaharat de tip 1 (DZ) este o afecțiune metabolică cronică, rezultat al atacului autoimun împotriva celulelor beta pancreatice. La momentul diagnosticului clinic al DZ aproximativ 60–80% din masa de celule beta pancreatice sunt deja distruse [1]. Controlul perfect al DZ poate fi asigurat numai prin înlocuirea celulelor beta pancreatice distruse. Transplantul de pancreas integral reprezintă o intervenție chirurgicală complexă, dar o alografă reuşită poate duce la instalarea statusului euglicemic. Funcționarea grefei pancreatice este urmată de menținerea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) la valori normale si de reducerea riscului de apariție a episoadelor severe de hipoglicemie, ce pot fi asociate chiar si insulinoterapiei intensive [2].

Protocoalele dezvoltate recent au făcut din transplantul clinic de insule pancreatice o alternativă viabilă pentru transplantul vascularizat de pancreas în cazul diabetului zaharat (DZ) tip 1 [3]. Studii recente au demonstrat faptul că rezultatele obținute în transplantul de insule sunt comparabile cu cele din transplantul integral de pancreas în ceea ce priveşte efectul asupra complicațiilor diabetic [4].

Aproape toate publicațiile despre transplantul de insule de pancreas sugerează că în cele mai multe cazuri sunt necesare insule de la 2–4 donori pentru a promova o grefare suficientă şi care să producă insulino-independența. Cei mai mulți pacienți au fost selectați pe principiul că insulele obținute prin izolare să fie suficiente, şi anume ei trebuie să prezinte greutate corporală mică şi sensitivitate la insulină normală [5].

ISTORICUL TRANSPLANTULUI CLINIC ŞI EXPERIMENTAL DE INSULE PANCREATICE

Rudolf Virchow a fost cel care a suspectat pentru prima dată existența unei capacități secretorii a pancreasului, care s-a adăugat la capacitatea excretorie deja cunoscută, iar Paul Langerhans, studentul lui Virchow, a descris, pentru prima dată, în teza sa de doctorat (1869) clustere de celule, care mai târziu i-au purtat numele, „insule Langerhans", dar fără a avea la acel moment nici o idee despre funcționarea acestora.

În aprilie 1889, Joseph von Merring lucra la Institutul Hoppe Seyler's de la Universitatea din Strasbourg, atunci când aceasta a fost vizitată de către Oscar Minkowski. După discuțiile avute cu privire la rolul metabolic al pancreasului ei au început cercetările legate de extirparea chirurgicală a pancreasului la câine, descoperind că DZ se dezvoltă după o pancreatectomie totală, aducând astfel o probă clară teoriei că DZ se dezvoltă în pancreas [6].

În 1893, Watson-Wiliam şi Harshout au transplantat un fragment din pancreasul de oaie în regiunea coapsei unui pacient tânăr cu cetoacidoza diabetică. Această procedură a fost urmată de o îmbunătățire tranzitorie a glicozuriei la 24 de ore, dar pacientul a decedat la trei zile de la transplant. Nereuşita acestei încercări se poate datora: lipsei unei imunosupresii adecvate, dar şi vascularizației sărace la nivelul locului de implantare [7, 8]. Această încercare a reprezentat prima xenografă de insule pancreatice, precedând descoperirea Insulinei [9].

Tatăl real al transplantului de insule pancreatice este considerat Paul E. Lacy, primul care a descris metoda de izolare a insulelor pancreatice din pancreasul de şoareci în 1969 [10] şi care a demonstrat mai târziu primul succes al transplantului de insule la şoareci. În 1972, Ballinger şi Lacy au raportat că izografa de insule pancreatice de la şoareci normali poate duce la reversia diabetului la şoareci cu diabet indus cu STZ [11].

În 1990, echipa de la St. Louis a raportat prima reuşită clinică în transplantul intraportal de insule pancreatice prin folosirea metodei automate de procesare a celulelor pancreatice. La scurt timp s-a efectuat la Pittsburgh o serie de 6 alotransplante de insule pancreatice, care a dus la prelungirea perioadei de independenţă la insulină la pacienţii care au avut pancreasul extirpat chirurgical. Aceasta a fost prima dovadă a reversiei diabetului după alotransplant de insule umane [12].

CATEGORII DE TRANSPLANT DE INSULE PANCREATICE

Pentru pacienţii cu Diabet zaharat tip 1 se pot realiza patru categorii diferite de transplant de insule pancreatice, cel mai frecvent fiind cel realizat la pacienţii cu DZ tip 1 transplantaţi renal, care deja primesc medicaţie imunosupresoare. Aceste categorii sunt:

- transplant de insule după transplant renal (IAK) sau transplant simultan de insule pancreatice şi de rinichi (SIK). Nu există trialuri clinice prin care să fie comparate rezultatele în cazul IAK şi SIK [13]. Argumentele în favoarea SIK sunt reprezentate de rezultatele echipei de la Giessen, considerând că prin folosirea rinichiului şi insulelor de la acelaşi donor scade potentialul antigenic [1]. Echipa de la San Raffaele a raportat rezultate favorabile în cazul IAK, considerând că în cazul pacientului imunosupresat sistemul imun al acestuia este deja preconditionat) [2];
- transplant de insule la pacienţii pancreatectomizaţi total la care se realizează simultan transplant hepatic [14];
- transplant de insule la pacienţii cu DZ cu instabilitate metabolică (ITA);
- transplant de insule la pacienţii cu fibroză chistică care dezvoltă diabet zaharat necesită grefă insulară ce poate fi combinată cu transplant pulmonar sau de ficat [15];
- transplant de insule pentru pacienţii cu Diabet zaharat tip 2, care necesită transplant de ficat (pentru ciroză cu hipertensiune portală, hemocromatoză, fibroză chistică) [16, 17];
- autotransplant de insule pancreatice la pacienţi cu diabet pancreatogenic apărut după pancreatectomie pentru afecţiuni pancreatice benigne: pancreatita cronică, pseudochist de pancreas, insulinom [18].

STADIUL ACTUAL IN TRANSPLANTUL DE INSULE PANCREATICE

În 1999, Shapiro şi colab au iniţiat „ *protocolul de la Edmonton*”, care a constat în realizarea unei serii de transplant de insule pancreatice folosind un protocol imunosupresor *steroid-free*, combinând Sirolimus şi doze scăzute de Tacrolimus. Acest protocol imunosupresor evită efectele diabetogenice induse de corticosteroizi. Prin aplicarea acestui protocol, independenţa la insulină în transplantul de insule pancreatice, s-a obţinut în 80% din cazuri [19].

Datele conţinute în Registrul de Transplant de Insule (ITR) de la Giessen arată că numărul pacienţilor cu alotransplant de insule pancreatice este de peste 650 in 47 de centre din lume. De asemenea, din datele cuprinse în ITR reiese ca transplantul de insule pancreatice este o procedură sigură, cu o rată de supravieţuire la un an de peste 97% [20].

Recomandări recente indică şi în cazul transplantului de insule pancreatice, adaptarea protocolului imunosupresor la statusul imunologic al recipientului. În cazul pacienţilor cu *panel reactive antibody* PRA >15% se indică realizarea inducţiei cu Thymoglobulin şi menţinerea unui nivel terapeutic crescut al Tacrolinemiei (10 ng/ml), sau chiar analizarea alternativei de transplant integral de pancreas pentru aceşti pacienţi [21].

Problema majoră continuă să fie reprezentată de pierderea progresivă, în timp a funcţiei alografei insulare. Un raport recent al echipei de la Edmonton arată că, deşi de doar 11 % din recipienţi continuă să fie independenţi la insulină la 5 ani de la transplant, peste 70% prezintă niveluri detectabile ale peptidului C [21].

Pierderea grefei insulare poate fi explicată prin mai multe fenomene, cum ar fi: rejetul alogen, recurenţa autoimunităţii, toxicitatea medicaţiei

imunosupresoare asupra insulelor, lipsa regenerării celulelor beta pancreatice- datorată proprietăților antiproliferative ale Sirolimusului, sau „epuizarea" grefei insulare [22].

INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI DE INSULE PANCREATICE CONFORM PROTOCOLULUI DE LA EDMONTON

Chiar dacă dezbaterile referitoare la indicațiile transplantului de insule pancreatice continuă, există totuși un consens referitor la realizarea infuziei de insule la pacienții care sunt deja imunosupresați pentru un alt tip de transplant. În aceste cazuri infuzia de insule pancreatice poate fi realizată simultan cu transplantul de organe [13].

1. Pacienți cu diabet zaharat tip 1 cu vârste cuprinse între 18 şi 65 de ani ce prezintă diabet de cel puțin 5 ani.
2. Răspunsuri severe hipoglicemice
3. Diabet instabil
   - Instabilitate metabolică suficientă pentru a cauza o alterare a stilului de viață al pacientului cu punerea în pericol a vieții acestuia, chiar dacă se foloseşte un regim optim de insulină, iar monitorizarea glicemiei se face de 4 ori/zi.
   - Instabilitate metabolică manifestată printr-un profil haotic al glicemiei
   - Numărul de episoade hipoglicemice sau ketoacidotice (două episoade ce necesită asistență prin spitalizare pentru hipo- sau hiperglicemie în ultimele 12 luni)
   - Creşterea amplitudinii medii a excursiilor glicemice (MAGE) (> 6,6 mmol/l, în timp ce în mod normal trebuie să fie < 3,5 mmol/l)
   - Alterarea modului de viață.
4. Complicații diabetice secundare cu potențial de reversie
   - Microalbuminurie progresivă chiar dacă primesc inhibitori de ACE (> 300 mg/zi, dar proteinuria < 3 g/zi)
   - Dificultăți date de neuropatia periferică sau autonomă – documentate de către neurolog
   - Retinopatie proliferativă – documentată de către oftalmolog
   - Peptid C negativ (< 0,2 ng/ml, dupa administrarea i.v. a 5 g de Arginina)
   - Doze de insulină/zi < 0,7 U/kgC/zi.

CONTRAINDICAȚIILE TRANSPLANTULUI DE INSULE PANCREATICE

1. Afecțiuni cardiace severe coexistente
   - infarct miocardic recent – în ultimele 6 luni
   - evidența angiografică a unei CAD necorectabile
   - fracția de ejecție cardiacă < 40%
2. Consumul activ de alcool sau de alte substanțe, incluzând fumatul (trebuie întrerupt cu 6 luni înainte de transplant)
3. Afecțiuni psihiatrice majore
4. Infecții active : hepatita C, hepatita B, HIV, test Mantoux pozitiv
5. Istoric de malignitate (doar dacă prezintă un inteval liber de cel puțin 5 ani)
6. Hipertensiune portală. Creşterea presiunii portale în timpul infuzării duce la oprirea infuzării de insule
7. Indice de greutate corporală peste 26, sau greutate > 70 kg la femei şi 75 kg la bărbați
8. Peptid C > 0,2 ng/ml
9. Vârsta mai mică decât 18 ani sau mai mare decât 65 de ani
10. *Clearance* la creatinină < 60 ml/min/1,73 m^2
11. Istoric de non-complianță la medicație, inclusiv la imunosupresoare
12. HbA1c>10%
13. Retinopatie proliferativă netratată
14. Test de sarcină pozitiv
15. Hiperlipidemie necontrolată
16. Afecțiuni ce necesită administrarea cronică de steroizi
17. Litiaza biliară simptomatică
18. Coagulopatii sau afecțiuni ce necesită administrarea de lungă durată a terapiei anticoagulante.

Candidatul ideal pentru transplantul de insule pancreatice este un pacient cu diabet zaharat tip 1 insulino-senzitiv, cu episoade hipoglicemice repetate, severe, chiar în prezența unei terapii intensive cu insulina. Indicația de transplant de insule pancreatice în cazul hipoglicemiilor severe este recunoscută de către întreaga comunitate a transplan-

tului de insule pancreatice fiind *evidence based* [23]. În seria de la Edmonton selecția pacienților s-a realizat având la bază numărul de episoade severe de hipoglicemie sau instabilitate metabolică fără răspuns la administrarea de insulină exogenă.

IZOLAREA INSULELOR PANCREATICE

În 1992, Pyzdrowski a comunicat că 265 000 insule sunt suficiente pentru restabilirea independenței la Insulină [24], iar în 1995, Wahoff şi colab. au comunicat o rată de independență la Insulină de 74% la doi ani de la transplantul autolog de insule pancreatice la 14 pacienți cu pancreatectomie totală ce au primit infuzie intrahepatică a 300 000 insule (pancreasul normal conține aproximativ 1 000 000 insule) [25].

Toate metodele descrise până în prezent pentru izolarea insulelor pancreatice conțin în esență aceleaşi etape:

1. Prelevarea pancreasului de la donor în moarte cerebrală. Procedura de prelevare a pancreasului respectă aceeaşi tehnică folosită în prelevarea pancreasului pentru transplant integral [26].
2. Infuzarea intraductală de colagenază (Liberaza HI, Roche) şi prelucrarea pancreasului prin metode semiautomate/ automate, combinând digestia enzimatică cu cea mecanică.
3. Insulele pancreatice sunt separate de țesutul exocrin prin centrifugarea în gradient de densitate.

În prezent, în cele mai multe centre se foloseşte metoda automată „Ricordi", dar care depinde în mare măsură de factorul uman datorită faptului că persoana care realizează izolarea insulelor pancreatice este cea care va lua decizia de oprire a digestiei enzimatice şi de începere a diluției.

Infuzia enzimatică (Liberaza HI) a pancreasului uman se realizează prin canularea ductului pancreatic, urmărind inițierea procesului de digestie enzimatică şi separare a țesutului exocrin de cel endocrin.

Criterii de apreciere a preparatului insular:

1. Sterilitate (testarea pentru aerobi, anaerobi, fungi, mycoplasma).
2. Numărul de IE (*islet equivalents*) mai mare decât 6 000/kg pentru fiecare infuzie.
3. Puritate mai mare decât 20% (analiza morfometrică a insulelor).
4. Volumul de insule purificate infuzate trebuie să rămână în limitele acceptate (5–7 ml).

IMPLANTAREA INSULELOR PANCREATICE ÎN VENA PORTĂ

Cateterizarea venei porte pe cale percutanată transhepatică, descrisă de către Lunderquist şi Vang se realizează în mod uzual în laboratorul de angiografie, sub ghidaj fluoroscopic, şi este o tehnică puțin invazivă şi repetabilă [27, 28]. Weimar şi colab. au folosit pentru transplantul de insule pancreatice o tehnică ghidată CT şi fluoroscopic [29], aceştia realizând o singură puncționare la 39 din cei 44 de pacienți, singurele complicații fiind hematoame minore, ce nu au necesitat tratament.

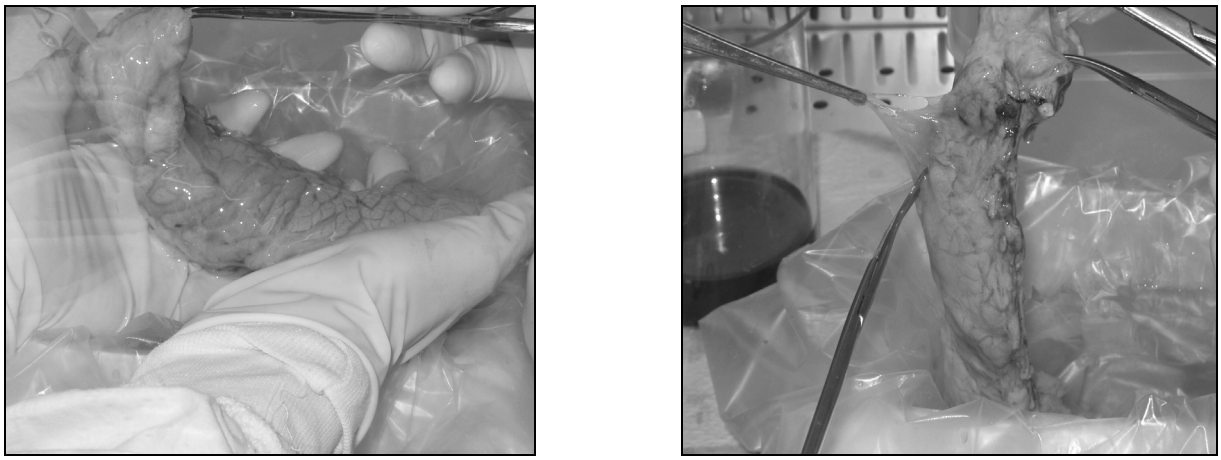


Figura 50.51. Canularea ductului pancreatic şi pregătirea pancreasului pentru digestia enzimatică.

Goss şi colab. [30] au raportat folosirea de rutină a ghidajului ecografic pentru a realiza puncţionarea portală în transplantarea percutanată de insule pancreatice umane. Ecografia a fost folosită în trecut pentru ghidarea în transplantul de insule pancreatice sub capsula renală [30].

Portografia se realizează înainte şi după infuzarea celulelor insulare pentru a confirma corecta poziţionare a cateterului. La sfârşitul procedurii se realizează eco-Doppler color, considerată utilă pentru a evidenţia prezenţa hemoragiilor sau a trombozei venoase portale, la fel ca şi a fistulelor arterio-venoase sau a altor leziuni intrahepatice.

Administrarea de heparină în timpul procedurii şi 7 zile după transplantul de insule, precum şi administrarea de lungă durată, pretransplant de aspirină poate reduce incidenţa trombozei. De asemenea riscul de sângerare este redus dacă puncţionarea venei porte este efectuată sub ghidaj ecografic, folosind un cateter de 4F şi dacă se realizează embolizarea tractului intrahepatic, atunci când este necesar, folosind Gelfoam [31].

OPTIMIZAREA LOCULUI DE IMPLANTARE A INSULELOR PANCREATICE

Unul dintre cele mai atractive locuri propuse pentru implantarea insulelor pancreatice este cel al buzunarelor omentale, unde insulele pot fi implantate pe cale laparoscopică sau postpancreatectomie în cazul pancreatitelor cronice [32,33]. Avantajul acestei metode poate fi reprezentat de faptul că insulina este eliberată spre ficat *via* vena portă.

URMĂRIREA POSTOPERATORIE A PACIENŢILOR

Pacienţii care prezintă nivelul glicemiei *à jeune* mai mic decât 140 mg/dl, iar nivelul postprandial mai mic decât 200 mg/dl nu vor primi insulină.

Funcţia secretorie a insulelor pancreatice se apreciază prin efectuarea testului de toleranţă la glucoză orală (75g), a hemoglobinei glicozilate şi a peptidului C.

Se iau în considerare următoarele criterii de evaluare a funcţiei grefei insulare:

- Pacienţi insulino-independenţi – funcţionare totală a grefei.
- Pacienţi insulino-dependenţi, dar cu niveluri măsurabile ale peptidului C – funcţionare parţială a grefei insulare.
- Pacient cu episoade de cetoacidoză şi cu niveluri nedetectabile ale peptidului C – grefă nefuncţională.

CONCLUZII

Transplantul de insule pancreatice reprezintă o alternativă la transplantul integral de pancreas, dar se indică în cazuri atent selecţionate.

Chiar dacă la 5 ani de la transplantul de insule pancreatice 85% din pacienţi au niveluri măsurabile de peptid C, nivel controlabil de HbA1c şi au un necesar zilnic de insulină scăzut, doar 10% dintre pacienţi sunt insulino-independenţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Notkins AL, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. J Clin Invest 2001; 108:1247-52.
2. Sutherland DE, Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. World J Surg 2001;25:487-96.
3. Brandhorst D, Iken M, Tanioka Y, Brendel MD, Bretzel RG, Brandhorst H. Influence of Collagenase loading on long term preservation of pig pancreas by the two-layer method for subsequent islet isolation. Transplantation 2005; 79 (1): 38-43.
4. Fiorina P, Folli F, Maffi P, *et al*. Islet transplantation improves vascular diabetic complications in patients with diabetes who underwent kidney transplantation: a comparison between kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. Transplantation 2003;75:1296-301.
5. Hering BJ, *et al*. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti CD3 antibody. American Journal of Transplantation 2004; 4: 390-401.
6. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreas extirpation. Arch Exp. Pathol. Pharmakol, 1890: 26-37.
7. Wiliam P. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. British Medical Journal 1894. 2:1303.
8. P Srinivasan, G C Huang, S A Amiel, N D Heaton. Islet cell transplantation. Postgraduate Medical Journal 2007; 83:224-229
9. Ricordi C: The automated method for islet isolation. In Pancreatic Islet Cell Transplantation; 1892–1991: One Century of Transplantation for Diabetes. Ricordi C, Ed. Austin, TX, R.G. Landes Company;1992:99 112.

10. Lacy PE, Kostianovsky M: A method for isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. Diabetes 1967;16 :35 –39.
11. Ballinger WF, Lacy PE: Transplantation of intact pancreatic islets in rats. Surgery 1972; 72 :175 –186.
12. Ricordi C, Rilo HL, Carroll PB, Fontes P, Shapiro R, Tzakis AG, Alejandro R, Behboo R, Rastellini C, Fung JJ: Human is letallograft follow-up: long-term islet function and over 3 years of insulin independence. Transplant Proc.1994;26:569.
13. Bertuzzi F, Ricordi C. Beta-cell replacement in immunosuppressed recipients: old and new clinical indications.Acta Diabetol. 2007 Dec;44(4):171-6.
14. Tzakis, AG, Ricordi, C, Alejandro, R, Zeng, Y, Fung, JJ, Todo, S *et al*. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. Lancet 1990; 336, 402 405.
15. Cretin N, Buhler L, Fournier B, *et al*. Results of human is letallotransplantion in cystic fibrosis and type I diabetic patients. Transplant Proc 1998;30:315-316.
16. Ricordi, C, Alejandro, R, Angelico, MC, Fernandez, LA, Nery, J, Webb, M *et al*. Human is letallografts in patients with Type 2 diabetes undergoing livertransplantation. Transplant 1997; 63, 473 475.
17. Popescu I, Dima S, Guja C, *et al*. Combined liver and islet transplantation using steroid-free immunossupression. Chirurgia (Bucur) 2007; 102 (5): 597.
18. Carlson AM, Kobayashi T and Sutherland D.E.R. Islet autotransplantation to prevent or minimize diabetes after pancreatectomy. Current Opinion in Organ Transplantation 2007, 12:82–88.
19. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA *et al*. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid free immunosuppressive regimen. N Engl JMed 2000; 343: 230–238.
20. Garth L. Warnock, Yu Huan Theresa Liao, Xiaojie Wang, Dawei Ou, Ziliang Ao, James D. Johnson , C. B. Verchere, David Thompson. An Odyssey of Islet Transplantation for Therapy of Type 1 Diabetes. WORLD JOURNAL OF SURGERY 2007 ;31 (8): 1569-1576.
21. P. M. Campbell, A. Salam, E. A. Ryan, P. Senior, B. W. Paty, D. Bigam, T. McCready, A. Halpin, S. Imes, F. Al Saif, J. R. T. Lakey, A. M. J. Shapiro. Pretransplant HLA Antibodies Are Associated with Reduced Graft Survival After Clinical Islet Transplantation. American Journal of Transplantation 2007; 7 (5), 1242– 1248.
22. Berney T, Toso C. Monitoring of the islet graft. Diabetes Metab. 2006 ;32:503-12.
23. Ryan EA, Shandro T, Green K, *et al*. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. Diabetes 2004;53:955–62.
24. Pyzdrowski KL, Kendall DM, Halter JB, Nakhleh RE, Sutherland DER, Robertson RP. Preserved insulin secretion and insulin independence in recipients of islet autografts. N Engl J Med 1992;327:220-226.
25. Robertson RP. Islet transplantation as a treatment for diabetes – a work in progress. N Engl J Med 2004; 350:694-705.
26. Dima S, Brasoveanu V, Hrehoret D, *et al*. Human pancreas procurement for pancreas and islet transplantation. Chirurgia (Bucur) 2007; 102 (1): 19.
27. Secchi A, Socci C, Maffi P, *et al*. Islet transplantation in IDDM patients. Diabetologia 1997; 40:225–231.
28. Lunderquist A, Vang J. Transhepatic catheterization and obliteration of the coronary vein in patients with portal hypertension and esophageal varices. N Engl 1974; 291:646–649
29. Weimar B, Rauber K, Brendel MD, Bretzel RG, Rau WS. Percutaneous transhepatic catheterization of the portal vein: a combined CT- and fluoroscopy-guided technique. Cardiovasc Intervent Radiol 1999; 22:342–344.
30. Goss JA, Soltes G, Goodpastor SE, *et al*. Pancreatic islet transplantation: the radiographic approach. Transplantation 2003; 76:199–203.
31. Venturini M, Angeli E, Bertuzzi F, Sabrioni M, Secchi A, *et al*. Technique, Complications and Therapeutic Human Pancreatic islet Cells in Type I Diabetes. The role of US. Radiology 2005;234:617-624
32. Yasunami Y, Lacy PE, Finke EH. A new site for islet transplantation – a peritoneal-omental pouch. Transplantation 1983; 36:181-2.
33. Sarbu V, Dima S, Aschie M, *et al*. Preliminary data on post-pancreatectomy diabetes mellitus treated by islet-cell autotransplantation. Chirurgia (Bucur) 2005; 100 (6): 587.

Capitolul 51

PATOLOGIA FICATULUI

A. ANATOMIA FICATULUI
B. FIZIOLOGIA FICATULUI
C. IMAGISTICA FICATULUI
D. CHISTUL HIDATIC HEPATIC
E. ABCESUL HEPATIC PIOGEN ŞI ABCESUL HEPATIC AMOEBIAN
F. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ
G. TUMORILE HEPATICE BENIGNE
H. CARCINOMUL HEPATOCELULAR
I. COLANGIOCARCINOMUL INTRAHEPATIC
J. METASTAZELE HEPATICE
K. REZECȚIA HEPATICĂ
L. TRANSPLANTUL HEPATIC

A. ANATOMIA FICATULUI

IRINEL POPESCU, SORIN ALEXANDRESCU

ANATOMIA MORFOLOGICĂ

Anatomia morfologică sau „clasică" a ficatului reprezintă anatomia descriptivă a acestuia, care se bazează pe aspectul exterior al ficatului.

Localizat în etajul supramezocolic al cavității abdominale, subdiafragmatic drept, ficatul are forma jumătății superioare a unui ovoid, secționat de-a lungul axului său mare de un plan oblic orientat postero-anterior, de sus în jos şi de la stânga spre dreapta, având astfel extremitatea mai mare situată în dreapta. Are o consistență ferm-elastică şi o plasticitate care îi permite să se muleze pe fața inferioară a hemidiafragmului drept şi pe viscerele învecinate. Dimensiunile, volumul şi greutatea sa au o variabilitate mare care depinde de vârstă, talie, sex, dar şi de cantitatea de sânge conținută (care se corelează cu fazele digestiei).

Ficatului i-au fost descrise două fețe (superioară sau diafragmatică si inferioară sau viscerală), separate printr-o margine inferioară (sau anterioară).

Fața superioară sau diafragmatică vine în raport cu diafragmul, iar în porțiunea anterioară cu coastele VI–X în dreapta şi VII–VIII în stânga, precum şi cu peretele anterior abdominal. La unirea treimii stângi cu cele două treimi drepte ale feței diafragmatice se găseşte inserția ligamentului falciform, care împarte ficatul într-un lob stâng şi unul drept, ce nu au corespondență reală în anatomia funcțională hepatică [1] (fig. 51.1).

Fața inferioară sau viscerală vine în raport cu regiunea antrală, cu porțiunea superioară şi descendentă a duodenului (D1 şi D2), cu capul pancreasului, cu partea superioară a feței anterioare a rinichiului drept, cu glanda suprarenală dreaptă şi colonul transvers şi este orientată posterior, inferior şi spre stânga. Pe această față se observă două şanțuri sagitale unite printr-un şanț transversal, care creează aspectul literei „H" şi delimitează patru zone [2] (fig. 51.2).

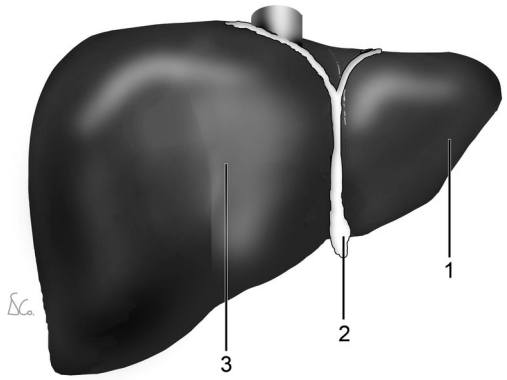


Figura 51.1. Fața superioară a ficatului: 1. lobul stâng hepatic; 2. ligamentul rotund; 3. lobul drept hepatic.

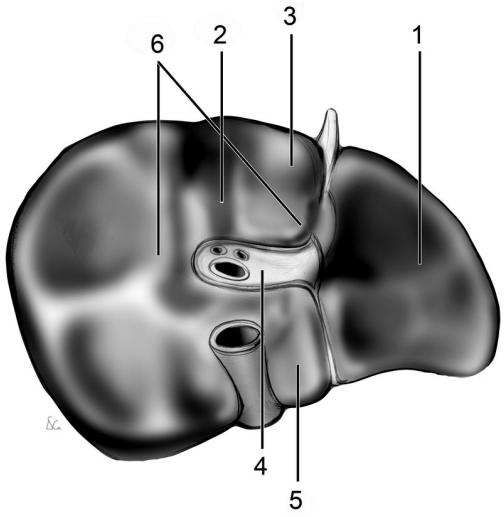


Figura 51.2. Fața inferioară a ficatului: 1. lobul stâng hepatic; 2. foseta vezicii biliare; 3. lobul pătrat; 4. hilul hepatic; 5. lobul lui Spiegel; 6. lobul drept hepatic.

Şanțul sagital stâng prezintă două porțiuni:

– una anterioară, reprezentată de şanțul venei ombilicale, în care se găseşte ligamentul rotund (care se întinde între peretele anterior abdominal şi ficat, inserându-se pe porțiunea anterioară a ramului stâng al venei porte). Ligamentul rotund se formează după naştere, prin trombozarea şi obliterarea venei ombilicale.

– una posterioară, reprezentată de fisura ligamentului venos, la nivelul căreia se afla ligamentul venos al lui Arantius. Acesta se formează după naştere, prin obliterarea şi fibrozarea ductului venos al lui Arantius, care, la făt, este un canal de legătură între vena ombilicală şi vena cardinală posterioară dreaptă (care ulterior devine vena cava inferioară) [3].

Şanțul sagital drept prezintă, de asemenea, două părți:

– O parte anterioară, reprezentată de foseta vezicii biliare (care corespunde patului vezicii biliare).
– O parte posterioară, reprezentată de şanțul venei cave inferioare (impresiune determinată de vena cava inferioară la nivelul parenchimului hepatic).

Şanțul transversal măsoară 6–7 cm lungime şi 1–2 cm lățime şi corespunde hilului hepatic (porta hepatis) pe unde intră şi ies, în şi din ficat, elementele pediculului hepatic (vena portă, artera hepatică proprie, canalul hepatic, limfatice, nervi).

Cele patru zone delimitate de aceste trei şanțuri sunt următoarele:

– O parte dreaptă, situată la dreapta şanțului sagital drept corespunzând porțiunii din lobul drept localizată lateral de foseta vezicii biliare.
– O parte centrală anterioară, situată între foseta vezicii biliare (la dreapta), fisura ligamentului rotund (la stânga) şi hilul hepatic (posterior), care corespunde „lobului pătrat" descris clasic.
– O parte centrală posterioară, situată între şanțul venei cave inferioare (la dreapta), fisura ligamentului venos (la stânga) şi hilul hepatic (anterior), corespunzând lobului caudat (sau al lui Spiegel).
– O parte stângă, situată medial de şanțul sagital stâng şi corespunzând lobului stâng hepatic descris în paragraful referitor la fața superioară a ficatului.

Marginea inferioară sau anterioară a ficatului separă cele două fețe ale acestuia în porțiunea anterioară şi are un traiect oblic ascendent de la dreapta spre stânga. La nivelul său se observă două incizuri [3]:

– una la dreapta, la locul în care foseta vezicii biliare intersectează marginea inferioară (determinată de fundul colecistului), purtând numele de incizura cistică.
– Una la stânga, acolo unde şanțul ligamentului rotund intersectează marginea inferioară, aceasta purtând numele de incizura ligamentului rotund

Mijloacele de fixare, prin care ficatul este menținut în poziția sa normală, sunt reprezentate de [4] (fig. 51.3):

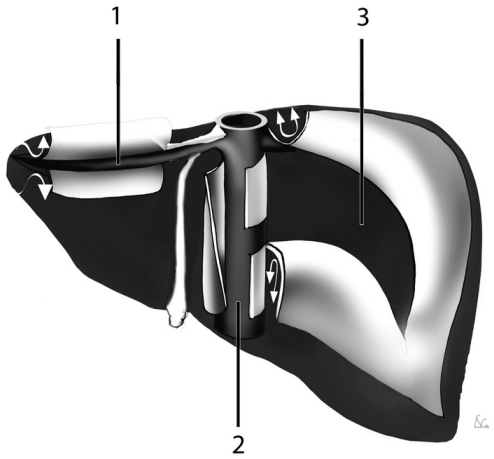


Fig. 51.3. Mijloacele de fixare ale ficatului: 1. ligamentul triunghiular stâng; 2. vena cavă inferioară; 3. ligamentul triunghiular drept.

Vena cavă inferioară, care prin intermediul venelor hepatice asigură fixarea posterioară a ficatului.

Aderențele laxe frenohepatice (denumite şi „ligament frenohepatic"), care asigură fixarea porțiunii posterioare a feței diafragmatice a ficatului la partea verticală a diafragmului.

Ligamentul rotund care se întinde de la ombilic până la ramul stâng al venei porte (pe care se inseră la nivelul recesului Rex) şi care ia naştere prin obliterarea venei ombilicale.

Ligamentul falciform, dispus sagital, care „suspendă" ficatul de diafragm, se formează prin reflexia peritoneului parietal de la nivelul diafragmului şi peretelui anterior abdominal pe fața superioară a ficatului. Are formă triunghiulară, marginea sa superioară (convexă) întinzându-se de pe fața inferioară a diafragmului, din apropierea venei cave inferioare, până la nivelul feței

posterioare a peretelui anterior abdominal. Prezintă două foițe peritoneale care delimitează, la nivelul la care se răsfrâng pe suprafața ficatului, marginea hepatică a ligamentului falciform (concavă) care se întinde de la incizura ligamentului rotund (anterior) până la nivelul la care cele două foițe se îndepărtează una de alta (posterior) şi se continuă cu foițele superioare ale ligamentului coronar. La nivelul marginii anterioare a ficatului (în dreptul incizurii ligamentului rotund) între foițele ligamentului falciform se găseşte ligamentul rotund.

Ligamentul coronar prezintă două foițe:

- foiță superioară care are o porțiune dreaptă ce continuă posterior foița dreaptă a ligamentului falciform şi o porțiune stângă ce continuă foița stângă a ligamentului falciform.
- foiță inferioară care prezintă o porțiune dreaptă şi alta stângă, care iau naştere prin reflexia peritoneului parietal posterior pe fața inferioară a ficatului.

El se continuă anterior cu ligamentul falciform.

Ligamentele triunghiulare drept şi stâng se formează prin reunirea celor două foițe (superioară şi inferioară) ale ligamentului coronar la nivelul celor două extremități ale acestuia.

Ligamentul hepatogastroduodenal (micul epiploon) este o structură peritoneală care face legatura între ficat, pe de o parte şi esofag, stomac şi prima porțiune a duodenului, pe de altă parte. Prezintă o *margine dreaptă* care înveleşte elementele pedicului hepatic şi se continuă posterior inserându-se pe ligamentul venos al lui Arantius, de unde cele două foițe peritoneale se reflectă spre stânga şi spre dreapta tapetând fața inferioară a lobului stâng şi cea anterioară a lobului caudat, o *margine diafragmatică* aflată între fața posterioară a lobului stâng hepatic şi bordul drept al esofagului abdominal şi o *margine eso-gastro-duodenală* care se întinde de la marginea dreaptă a esofagului abdominal, de-a lungul micii curburi a stomacului, până la nivelul feței superioare a primei porțiuni a duodenului. Acest ligament prezintă trei porțiuni:

- *pars condensa* care are o structura fibroasă şi reprezintă partea superioară (eso-hepatică) a micului epiploon. La acest nivel se găsesc ramurile nervului vag care se distribuie ficatului şi, atunci când există, o arteră hepatică stângă din artera gastrică stângă;
- *pars flaccida* are o structură subțire şi formează peretele anterior al vestibulului bursei omentale;
- *pars vasculosa* care conține elementele pediculului hepatic şi formează peretele anterior al foramen epiplooicum (foramen Winslow).

Uneori, micul epiploon se prelungeşte spre dreapta printr-o lamă fină ce se întinde de la colul vezicii biliare până la porțiunea superioară a duodenului (în unele cazuri şi până la colon), aceasta reprezentând ligamentul hepato-duodenal (sau cistico-duodenal sau infundibulo-duodeno-colic).

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ

Anatomia funcțională a ficatului se bazează pe distribuția intrahepatică a elementelor pediculului hepatic sau portal (vasculo-biliar) şi a ramurilor tributare sistemului venelor hepatice [5, 6].

Pedicului hepatic (portal)

Reuneşte vena portă, artera hepatică (elemente vasculare aferente ficatului) şi calea biliară principală.

Artera hepatică (AH) asigură aproximativ 25% din fluxul sanguin hepatic şi participă în proporție de circa 50% la oxigenarea ficatului [7].

Cel mai frecvent artera hepatică comună este ram din trunchiul celiac, având inițial un traiect orizontal, la nivelul căruia emite artera gastro-duodenală. Apoi se îndreaptă cranial către hilul hepatic, dând naştere arterei gastrice drepte (pilorică), după care devine arteră hepatică proprie care se divide în două ramuri:

- artera hepatică stângă (AHS) continuă traiectul ascendent în extremitatea laterală stângă a ligamentului hepato-duodenal, emite câteva ramuri mai mici pentru lobul caudat, după care pătrunde în parenchimul hepatic la nivelul extremității stângi a plăcii hilare, unde se divide, de regulă, într-un ram medial (pentru segmentul 4) şi un ram lateral care la rândul lui se împarte ulterior

în două ramuri (pentru segmentul 2 şi segmentul 3) [8]. Mai rar această diviziune se poate face la nivelul hilului (fig. 51.4);
- artera hepatică dreaptă (AHD) are un traiect mai lung, ascendent şi către dreapta, trecând înapoia canalului coledoc şi a canalului hepatic drept. Uneori, ramul pentru segmentul 4 se poate desprinde din artera hepatică dreaptă (fig. 51.4).

Au fost descrise numeroase variaţii ale vascularizaţiei arteriale a ficatului, care au o importanţă deosebită mai ales în transplantul hepatic. Sintetizând atât anatomia normală cât şi variantele mai des întâlnite, Hiatt şi colaboratorii [9] descriu 6 tipuri de vascularizaţie arterială a ficatului:

- Tipul 1: este cel prezentat anterior
- Tipul 2: în care există o arteră hepatică stângă cu originea în artera gastrică stângă (coronară). Aceasta are traiect prin micul epiploon şi pătrunde în parenchimul hepatic la nivelul recesului Rex. Atunci când există un ram stâng bine reprezentat din artera hepatică comună, această arteră este accesorie, dar uneori ramul stâng al arterei hepatice comune poate lipsi complet, situaţie în care această arteră reprezintă singura sursă de vascularizaţie arterială a hemificatului stâng („*replaced left artery*"). În ultima situaţie, ligatura arterei emergente din gastrica stângă (mai ales în cursul unor gastrectomii) trebuie evitată întrucât poate să determine necroză hepatică. De asemenea, în cursul operaţiilor în care este necesară efectuarea manevrei Pringle, această arteră trebuie clampată separat, iar atunci când este necesară prelevarea hemificatului stâng sau a segmentelor 2–3 pentru transplant, ea trebuie neapărat conservată.
- Tipul 3: când există o arteră hepatică dreaptă care îşi are originea în artera mezenterică superioară. De obicei emergenţa sa se produce la nivelul primilor centimentri ai arterei mezenterice superioare, ulterior având un traiect ascendent, posterior de CBP şi lateral de vena portă, pătrunzând în ficat la extremitatea dreaptă a plăcii hilare. Şi această arteră poate să fie accesorie sau să înlocuiască artera hepatică dreaptă („*replaced right hepatic artery*"). În cazul prelevării hemificatului drept în vederea transplantului, va fi obligatoriu prezervată, iar în cazul hepatectomiilor drepte trebuie ligaturată separat. Între artera hepatică dreaptă (ram din artera mezenterică superioară) şi cea stângă (provenind din trunchiul celiac) poate exista uneori o anastomoză.
- Tipul 4: în care sunt întâlnite ambele variante prezentate anterior – atât ramul hepatic stâng din artera gastrică stângă, cât şi ramul hepatic drept din artera mezenterică superioară.
- Tipul 5: în această situaţie artera hepatică comună are originea în artera mezenterică superioară („totally replaced hepatic artery"), iar la nivelul pedicului hepatic se află posterior de vena portă, emiţând însă aceleaşi ramuri (a. gastro-duodenală şi a. gastrică dreaptă) înainte de a se bifurca în cele două ramuri terminale – drept şi stâng. Această variantă, în care ficatul nu primeşte nici un ram din trunchiul celiac, este mai rară.
- Tipul 6: când artera hepatică comună provine direct din aortă, este extrem de rar întâlnit.
- Întrucât arterele hepatice sunt de tip terminal, ligatura uneia determină ischemia teritoriului pe care-l irigă, fapt observat prin schimbarea de culoare a parenchimului hepatic aferent. Cu toate acestea, datorită oxigenului adus de sistemul port şi faptului că există colaterale (care pătrund în ficat prin ligamentele triunghiulare, falciform, coronar), ligatura unei artere hepatice poate să nu se soldeze cu necroza completă a teritoriului aferent.

Vena portă (VP) asigură circa 75% din fluxul sanguin al ficatului şi participă în proporţie de aproximativ 50% la oxigenarea ficatului. Se formează la nivelul feţei posterioare a istmului pancreatic prin unirea venei mezenterice superioare cu trunchiul spleno-mezenteric şi are un traiect

ascendent de circa 8–9 cm. Inițial este situată retropancreatic şi ulterior la nivelul pedicului hepatic într-un plan posterior față de coledoc şi de artera hepatică. Înainte de a se divide în cele două ramuri (dreaptă şi stângă) mai primeşte un afluent – vena gastrică stângă.

- vena portă stângă (VPS) are un traiect orizontal de circa 4 cm, pătrunzând în ficat la nivelul extremității stângi a plăcii hilare, unde se divide într-un ram lateral (pentru segmentul II) şi un ram care se curbează spre anterior (aşa-numitul reces al lui Rex), de la nivelul căruia iau naştere ramurile pentru segmentele III şi IV. Se observă aşadar, că modul de diviziune al venei porte stângi diferă de cel al arterei hepatice stângi, fapt ce are implicații în segmentația ficatului. Astfel şcoala franceză (Couinaud) [10, 11] ia în calcul atunci când prezintă segmentația ficatului, modul de diviziune al venei porte, în timp ce în şcoala americană (Healey-Schroy) reperul utilizat pentru segmentația ficatului este reprezentat de modul de diviziune al arterei hepatice şi al căilor biliare [12] (fig. 51.7). La nivelul hilului emite constant câteva ramuri pentru segmentul I (lobul caudat) (fig. 51.6, 51.7) şi rareori un ram pentru segmentul IV.
- vena portă dreaptă (VPD) are un traiect de numai 0,5–1 cm şi intră în ficat la extremitatea dreaptă a plăcii hilare. La nivelul hilului emite un ram pentru procesul caudat şi după ce pătrunde în parenchimul hepatic se divide în două ramuri pentru cele două secțiuni ale hemificatului drept − anterioară (VPDA) şi posterioară (VPDP).

În afara acestui tip de distribuție a venei porte (care este cel mai frecvent întâlnit), s-au observat o serie de variații anatomice ale acesteia [7]:

- ramul stâng prezintă variații care se referă în special la numărul ramurilor segmentare. Dacă pentru segmentul 2 întâlnim în general un singur ram, ramurile pentru segmentul 3 sunt cel mai adesea în număr de două sau trei, iar pentru segmentul 4 pot exista până la zece ramuri (care pot fi dispuse în două planuri – anterior şi posterior)
- ramul drept prezintă variații mai importante:
  - ramurile pentru secțiunile paramediană şi posterioară pot avea origine distinctă din trunchiul port („trifurcația" venei porte) în circa 20% din cazuri,
  - ramurile segmentelor 6 şi 7 pot avea origine separată din porta dreaptă în peste 30% din cazuri.

Calea biliară principală (CBP) se formează imediat sub placa hilară prin confluența canalelor hepatice stâng şi drept. Ca şi celelalte elemente ale pedicului hepatic, canalul hepatic stâng este mai lung decât canalul hepatic drept şi poate fi izolat mai uşor la nivelul hilului. Canalul hepatic stâng (CHS) ia naştere prin unirea unui canal biliar medial (de la segmentul 4) şi cu un canal biliar lateral (care provine din unirea canalelor hepatice ale segmentelor 2 şi 3). Canalul hepatic stâng (CHS) primeşte unul sau mai multe ramuri din segmentul 1. Canalul hepatic drept (CHD) primeşte, la rândul lui, 1–2 ramuri de la nivelul procesului caudat. Cele două canale hepatice (drept şi stâng) sunt conținute în grosimea plăcii hilare, acesta fiind motivul pentru care, spre deosebire de artera hepatică şi vena portă a căror disecție este facilă (întrucât sunt legate de placa hilară doar prin țesut conjunctiv lax), disecția canalelor hepatice este mult mai dificilă [7].

Ca şi în cazul arterei hepatice şi al venei porte şi căile biliare pot prezenta diferite variante anatomice [13], situația cea mai frecvent întâlnită fiind aceea în care unul din canalele secționate drepte (anterior sau posterior) se deschide în canalul hepatic stâng.

În pedicului hepatic cele trei elemente ale sale, artera hepatică, vena portă şi CBP sunt separate. La nivelul hilului aceste trei elemente se divid, ramificațiile lor ajung în contact strâns şi sunt învelite într-o prelungire a capsulei hepatice denumită teaca glissoniană, căpătând denumirea de pediculi glissonieni. Toate ramificațiile pediculilor glissonieni sunt învelite în această teacă fibroasă. Pentru a adopta o terminologie corectă trebuie ținut cont de faptul că vena portă este elementul principal al acestor pediculi, care se mai numesc, de aceea, şi pediculi portali. Astfel, la nivelul hilului se formează pediculii portali principali sau primari (drept şi stâng) care se

distribuie intrahepatic secţiunilor (pediculi de ordinul 2, secundari, sectoriali sau secţionali) şi ulterior segmentelor hepatice (pediculi de ordinul 3, terţiari sau segmentari) (fig. 51.4).

În continuare vom descrie distribuţia cea mai frecvent întâlnită a pediculilor portali – aşa-numita „distribuţie modală" – care determină segmentaţia ficatului conform şcolii franceze (Couinaud) [10, 11].

– *Pedicului portal drept* (PPD) este scurt (1–2 cm) şi după ce pătrunde în parenchimul hepatic se divide rapid în doi *pediculi secundari* (secţionali):

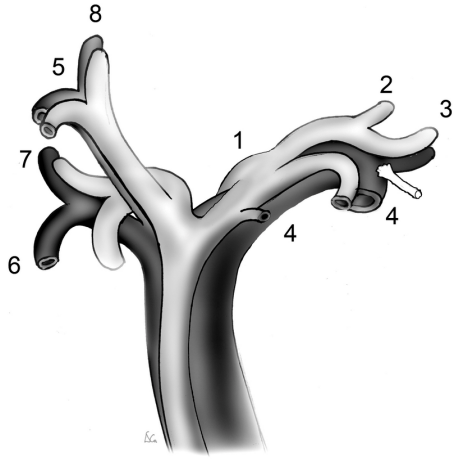


Figura 51.4. Distribuţia pediculilor glissonieni la pătrunderea în parenchimul hepatic (sunt reprezentate numai ramurile portale şi canalele biliare).

– *Pedicului glissonian drept anterior* (PGDA) se distribuie secţiunii anterioare (paramediane). Se desprinde perpendicular de pe faţa anterioară a pedicului primar drept, după care se divide, la rândul lui, în doi *pediculi terţiari*:
  – Pedicului glissonian pentru segmentul 5 (inferior sau ventral)
  – Pedicului glissonian pentru segmentul 8 (superior sau dorsal)
– *Pedicului glissonian drept posterior* (PGDP) se distribuie secţiunii posterioare (laterale), şi se divide în doi pediculi terţiari:
  – Pedicului glissonian pentru segmentul 6 (inferior sau ventral)
  – Pedicului glissonian pentru segmentul 7 (superior sau dorsal) [14]
– *Pedicului portal stâng* (PPS) este mai lung decât precedentul (3–4 cm) şi se întinde de la nivelul bifurcaţiei celor trei elemente, până la extremitatea stângă a plăcii hilare (aria hilaro-porto-ombilicală), unde se curbează în unghi de 90°–130° formând recesul lui Rex. De la acest nivel PPS se continuă anterior cu pedicului portal anterior (medial) stâng [10], considerat de Couinaud drept pedicul de ordinul 2, dar de alţi autori tot pedicul de ordinul 1 [15]. Din acest pedicul, localizat în şanţul longitudinal stâng, se desprind pediculii pentru segmentele 3 şi 4. În prelungirea stângă a hilului, din zona unde se curbează PPS, se desprinde un pedicul portal unic pentru segmentul 2, care reprezintă sectorul posterior al hemificatului stâng, fiind singurul sector care este alcătuit dintr-un singur segment conform anatomiei lui Couinaud [10, 15].
– *Pediculii portali dorsali (ai lobului caudat)* sunt de regulă in număr de trei şi emerg de pe faţa posterioară a pediculilor portali primari drept (un singur pedicul care se distribuie procesului caudat) şi stâng (doi pediculi care se distribuie porţiunii libere a lobului caudat).

Această distribuţie a pediculilor glissonieni determină împărţirea ficatului într-un hemificat drept şi unul stâng, patru secţiuni sau sectoare şi opt segmente (chiar nouă în opinia unor autori, care consideră că porţiunea paracavă a lobului caudat constituie aşa-numitul segment 9) [11, 14, 16].

Dacă împărţirea ficatului în teritoriile prezentate mai sus este dată de ramificaţiile triadei portale, delimitarea dintre aceste diviziuni este determinată de cele trei vene hepatice principale. Acestea iau naştere intrahepatic şi sunt tributare venei cave inferioare.

VENELE HEPATICE

Venele hepatice care reprezintă calea de drenaj a sângelui din ficat, sunt reprezentate de trei trunchiuri principale (venele hepatice dreaptă, medie şi stângă), precum şi de venele lobului caudat şi de cele accesorii ale lobului drept.

– **Vena hepatică dreaptă** (VHD) are cel mai mare calibru şi o lungime de aproximativ 11–12 cm, drenând cea mai mare parte a sângelui din hemificatul drept. Traiectul său corespunde scizurii laterale drepte a ficatului (prezentată

mai jos) denumită în prezent plan intersecțional drept. Primeşte circa 11–12 ramuri de la nivelul secțiunilor anterioară şi posterioară ale hemificatului drept şi se varsă în vena cavă inferioară pe marginea dreaptă a acesteia, deasupra locului în care se deschide trunchiul comun al venelor hepatice medie şi stângă. În traiectul său intrahepatic este despărțită de vena hepatică medie prin pediculul glissonian (secțional) drept anterior (paramedian), în timp ce pediculul glissonian (secțional) drept posterior (lateral) trece pe dinapoia venei. Nakamura şi Tsuzuki [15] au arătat că diametrul său este invers proporțional cu numărul şi calibrul venelor hepatice accesorii, în mod particular al venei hepatice drepte inferioare (care, de regulă, drenează segmentul 6 direct în vena cavă inferioară). Din acest motiv Burcoveanu [18] consideră că vena hepatică dreaptă ar trebui denumită *vena hepatică dreaptă dominantă*.

- **Vena hepatică medie** (VHM) este considerată axul vascular principal al ficatului şi este situată în planul scizurii principale (planul intersecțional median) care desparte hemificatul drept de hemificatul stâng (a se vedea mai jos). Drenează sângele de la nivelul segmentului 4 şi al secțiunii anterioare (paramediane) drepte. Se formează în apropierea fundului colecistului, are traiect pe deasupra bifurcației venei porte şi primeşte mai multe ramuri colaterale la stânga şi la dreapta. De obicei, se uneşte în porțiunea terminală cu vena hepatică stângă, vărsându-se împreună printr-un trunchi comun în vena cavă inferioară. Traiectul său extrahepatic este foarte scurt, motiv pentru care din toate cele trei vene hepatice aceasta este cel mai dificil de izolat şi secționat, fiind recomandabil abordul său intraparenchimatos.
- **Vena hepatică stângă** (VHS) asigură drenajul segmentelor 2, 3 şi parțial 4. Are un traiect superficial, în majoritatea cazurilor unindu-se cu vena hepatică medie, după cum a fost prezentat anterior. Este situată în planul scizurii laterale stângi, a cărei proiecție pe suprafața ficatului corespunde unei linii care uneşte marginea stângă a venei cave inferioare cu mijlocul marginii stângi a hemificatului stâng. Ligamentul venos al lui Arantius care se inseră la nivelul său reprezintă un reper important pentru identificarea sa. Spre deosebire de vena hepatică medie, vena hepatică stângă are de obicei un traiect extrahepatic suficient de lung pentru a putea permite abordul chirurgical extraparenchimatos.
- **Venele lobului caudat** drenează atât porțiunea liberă a lobului caudat (vene superioare şi mijlocii) cât şi procesul caudat (vene inferioare) şi se varsă pe fața anterioară a venei cave inferioare. Numărul lor este variabil, întâlnindu-se între 1 şi 7 vene.
- **Venele accesorii ale hemificatului drept** sunt scurte şi asigură în special drenajul segmentelor posterioare ale hemificatului drept. După cum s-a menționat anterior, numărul şi calibrul lor sunt variabile, corelându-se cu calibrul venei hepatice drepte. Atunci când vena hepatică dreaptă nu are un calibru important există aproape invariabil o venă hepatică dreaptă posterioară de calibru mare (0,5–1,5 cm) care drenează mai ales segmentele 6 şi 7.

Spre deosebire de pediculii glissonieni, între teritoriile venelor hepatice există numeroase colaterale, motiv pentru care ligatura uneia dintre ele nu se soldează de obicei cu necroza teritoriului pe care îl drenează. În practică, dacă după ligatura unei vene hepatice rezecția întregului teritoriu pe care aceasta îl drenează ar complica foarte mult actul chirurgical, parenchimul hepatic respectiv poate fi lăsat pe loc, în special atunci când există vene accesorii posterioare care îi asigură parțial drenajul [19–22].

Planurile în care se află venele hepatice poartă denumirea de *scizuri portale*, întrucât delimitează teritorii individualizate prin distribuția pediculilor portali. Planurile la nivelul cărora se află pediculii portali se numesc *scizuri hepatice*. În afara acestora, mai prezintă importanță chirurgicală planul transvers şi planul oblic de proiecție hilară (fig. 51.5).

- **Scizura portală dreaptă** (Planul intersecțional drept conform terminologiei Brisbane) se întinde de la nivelul marginii drepte a venei cave inferioare până la jumătatea distanței dintre patul colecistului şi marginea dreaptă a ficatului. În planul acestei scizuri care separă secțiunea anterioară (paramediană) de cea posterioară (laterală) ale hemificatului drept se găseşte vena hepatică dreaptă. Planul intersecțional drept formează un unghi de circa 30° cu fața inferioară a ficatului.

- **Scizura portală medie (principală)** (corespunzând în terminologia Brisbane planului intersecțional median) corespunde unui plan care separă hemificatul drept de cel stâng (şi implicit elementele vasculo-biliare ale pedicului portal principal drept de cele ale pedicululului portal principal stâng). Se întinde de la mijlocul fosetei cistice până la marginea stângă a venei cave inferioare suprahepatic (linia Cantlie), la nivelul său aflându-se vena hepatică medie. Acest plan formează cu planul orizontal un unghi de 75° deschis spre stânga.
- **Scizura portală stângă** corespunde unui plan care se întinde de la marginea stângă a venei cave inferioare până la un punct situat la mijlocul marginii laterale stângi a ficatului. În acest plan se găseşte vena hepatică stângă. Scizura portală stângă desparte segmentul 2 al hemificatului stâng, situat posterior, de segmentele 3 şi 4, situate anterior.
- **Scizura porto-ombilicală** (planul intersecțioal stâng) este singura scizură care are expresie pe suprafața externă a ficatului, făcând parte din categoria scizurilor hepatice (conține un pedicul glissonian şi nu o venă hepatică). Pe fața diafragmatică, planul intersecțional stâng corespunde inserției ligamentului falciform, iar pe fața viscerală corespunde în jumătatea anterioară inserției ligamentului ombilical şi în jumătatea posterioară ligamentului venos al lui Arantius. Formează cu fața inferioară a ficatului un unghi de 45–55°, deschis la stânga şi desparte lobul stâng „clasic" (segmentele 2 şi 3) de segmentul 4.
- **Planul transvers** (PT) se proiectează perpendicular pe hil şi corespunde pe fața inferioară a ficatului şanțului hilar prelungit atât la dreapta cât şi la stânga până la cele două margini ale ficatului, în timp ce pe fața superioară nu are nici un fel de expresie. Acest plan împarte secțiunea anterioară (paramediană) a hemificatului drept într-un segment ventral (segmentul 5) şi unul dorsal (segmentul 8), secțiunea posterioară (laterală) a hemificatului drept într-un segment ventral (segmentul 6) şi un segment dorsal (segmentul 7), iar segmentul 4 într-un subsegment anterior 4b şi un subsegment posterior 4a. Deşi unii autori [23] au descris chiar o aşa-numită „scizură transversă", Couinaud [22] nu recunoaşte existența unei asemenea scizuri (care ar trebui să fie de tip port) întrucât ea nu este traversată de nici o venă hepatică.
- **Planul oblic de proiecție hilară** este un plan care trece prin hilul hepatic şi intersectează fața diafragmatică a ficatului la nivelul vărsării venelor hepatice în vena cavă inferioară. Acest plan separă ficatul ventral anatomic şi funcțional (segmentele 2–8), de ficatul dorsal (segmentele 1 şi 9). Aceste din urmă segmente sunt denumite „ficat dorsal" întrucât se află posterior de pedicului portal, în strânsă legătură cu vena cavă inferioară (putând chiar să o înconjoare în unele cazuri), având în acelaşi timp pediculi aferenți şi eferenti proprii. Planul oblic de proiecție a mai fost denumit şi „scizură dorsală", întrucât corespunde unei scizuri hepatice veritabile. Din punct de vedere chirurgical acest plan este important în rezecția izolată a lobului caudat, în rezecțiile hemificatului drept sau stâng sau ale segmentelor din fiecare hemificat situate deasupra lobului caudat. Totodată, tehnica de abord transparenchimatos posterior a pedicululului hepatic (Launois) se bazează pe deschiderea acestei scizuri.

Segmentația ficatului (unitățile morfo-funcționale ale ficatului) conform Şcolii franceze Couinaud [10, 11]

Scizura portală principală împarte ficatul într-un hemificat drept (situat la dreapta acesteia) şi un hemificat stâng (situat la stânga acesteia).

Scizura portală dreaptă împarte **hemificatul drept** într-un sector anterior sau paramedian (situat la stânga acesteia) şi un sector posterior sau postero-lateral (situat la dreapta sa). **Sectorul anterior drept** este împărțit de planul transvers într-un **segment inferior (segmentul V)** şi unul **superior (segmentul VIII)**. **Sectorul posterior drept** este împărțit, de asemenea, de planul transvers într-un **segment inferior (segmentul VI)** şi unul **superior (segmentul VII)**.

Scizura portală stângă împarte **hemificatul stâng** într-un sector posterior şi unul anterior. **Sectorul posterior stâng**, situat posterior de vena hepatică stângă, este singurul sector alcătuit dintr-un singur segment (**segmentul II**). **Sectorul anterior stâng**, situat la dreapta venei hepatice stângi, este împărțit de scizura porto-ombilicală într-un **segment lateral (segmentul III)** şi un **segment medial (segmentul IV) [25, 26]** (fig. 51.6).

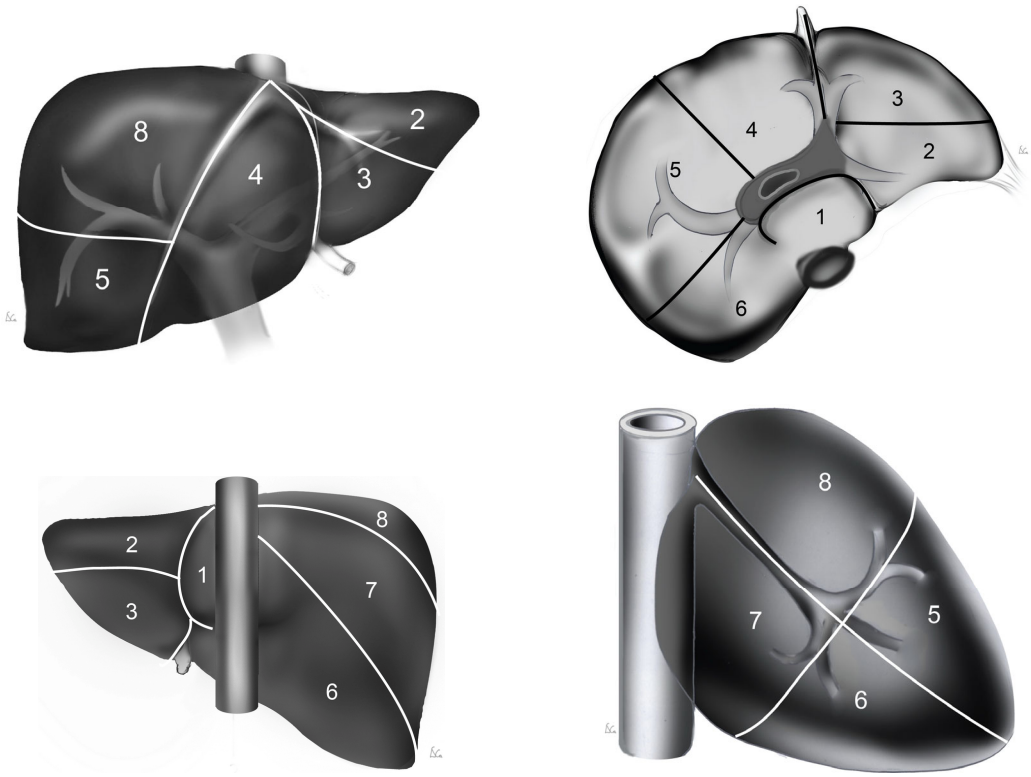


Figura 51.5. Proiecția scizurilor şi a celor 8 segmente pe suprafața ficatului.

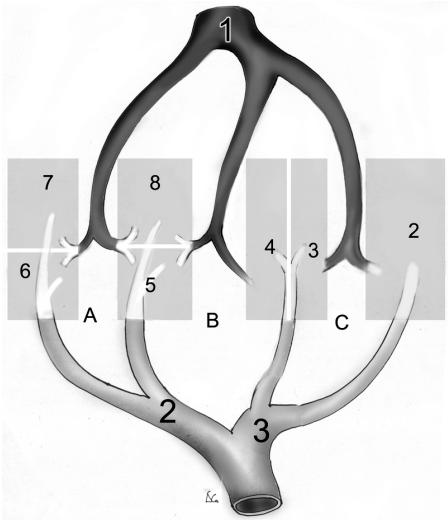


Figura 51.6. Reprezentarea schematică a anatomiei funcționale a ficatului. 1. vena cavă inferioară şi cele trei vene hepatice; 2. ramul portal drept; 3. ramul portal stâng; A. scizura portală dreaptă; B. scizura portală medie; C. scizura portală stângă.

Segmentul I corespunde lobului Spiegel din anatomia clasică şi poate fi considerat o unitatate separată, care este în acelaşi timp segment, dar şi lob (pediculii săi glissonieni provin direct din pediculii glissonieni primari, iar venele sale se deschid direct în vena cavă inferioară). Este situat posterior înconjurând vena cavă inferioară şi vine în raport anterior în partea stângă cu fața inferioară a segmentului IV, iar în partea dreaptă se continuă cu parenchimul segmentelor VI şi VII [26]. Porțiunea paracavă a segmentului I, împreună cu procesul caudat constituie **segmentul IX.**

Segmentul II este delimitat la stânga de marginea stângă a ficatului, la dreapta de scizura porto-ombilicală şi anterior de scizura laterală dreaptă. Aşa cum s-a arătat anterior, reprezintă singurul segment al sectorului posterior stâng. Are un pedicul glissonian care se desprinde din pedicului portal principal stâng la nivelul recesului Rex şi este drenat de ramurile dorsale ale venei hepatice stângi.

Segmentul III este cuprins între marginea stângă a ficatului (la stânga), scizura porto-ombilicală (la dreapta) şi scizura laterală stângă (posterior). Are un pedicul glissonian care provine din pediculul portal anterior stâng (pediculul glissonian lateral ventral stâng) şi este drenat de ramurile anterioare ale venei hepatice stângi. Împreună cu segmentul II formează lobul stâng „clasic", unitate care nu corespunde însă, conform anatomiei lui Couinaud, sectorului lateral al hemificatului stâng.

Segmentul IV, situat între scizura porto-ombilicală (la stânga) şi scizura portală principală (la dreapta), este subdivizat de către planul transvers în subsegmentul anterior (IVb), care este mobil şi corespunde clasicului „lob pătrat" şi subsegmentul posterior (IVa), care este fix şi vine în raport posterior cu vena cavă inferioară. Are un pedicul glissonian care provine din pediculul portal anterior stâng (pediculul glissonian medial ventral stâng), iar drenajul venos este asigurat de ramurile stângi ale venei hepatice medii şi de vene intersegmentare. Teoretic, pediculul glissonian al segmentului IV se divide în doi pediculi care corespund celor două sub-segmente ale sale (IVa şi IVb), dar în chirurgia curentă evidenţierea separată a celor doi pediculi subsegmentari se face foarte rar.

Segmentul V corespunde pe faţa diafragmatică unei arii delimitată la dreapta de planul scizurii portale drepte, la stânga de planul scizurii portale principale şi posterior de planul transvers. Pe faţa viscerală a ficatului se proiectează de-a lungul unei arii triunghiulare delimitată superior şi la dreapta de scizura portală dreaptă, la stânga de scizura portală principală şi având vârful la nivelul fosetei vezicii biliare. Segmentul V are un pedicul glissonian terţiar (ramul ventral sau inferior al pediculului glissonian drept anterior) şi este drenat de ramurile stângi ventrale ale venei hepatice drepte şi de ramurile drepte ventrale ale venei hepatice medii.

Segmentul VI este delimitat la stânga de scizura portală dreaptă şi posterior de planul transvers. Are un pedicul glissonian terţiar (ramul ventral sau inferior al pediculului glissonian drept posterior) şi un drenaj venos asigurat de ramurile ventrale ale venei hepatice drepte şi de venele accesorii.

Segmentul VII corespunde unei arii delimitată la stânga de scizura portală dreaptă şi anterior de planul transvers. Are un pedicul glissonian terţiar (ramul dorsal sau superior al pediculului glissonian drept posterior), iar drenajul venos este asigurat de ramuri dorsale ale venei hepatice drepte şi de vene accesorii.

Segmentul VIII este delimitat la stânga de scizura portală principală, la dreapta de scizura portală dreaptă şi anterior de planul transvers. Segmentul VIII nu este reprezentat pe faţa inferioară a ficatului. Are un pedicul glissonian terţiar (ramul dorsal sau superior al pediculului glissonian drept anterior), iar drenajul venos este asigurat de ramurile dorsale stângi ale venei hepatice drepte şi de ramurile dorsale drepte ale venei hepatice medii (fig. 51.7).

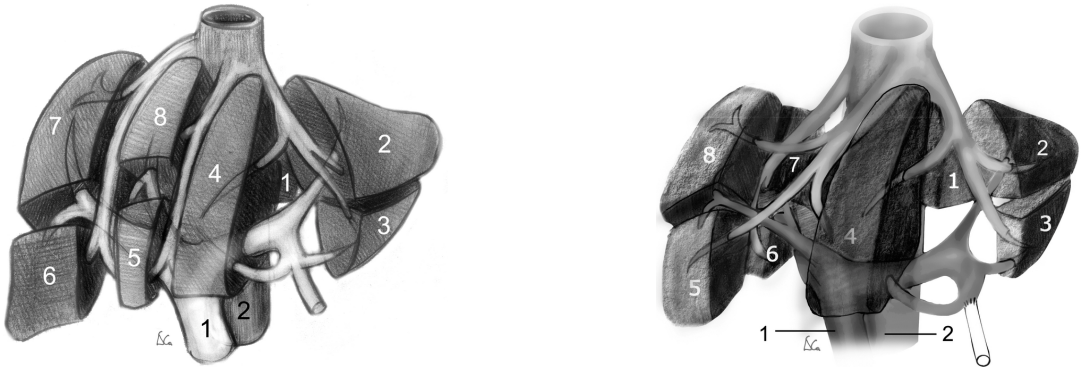
Segmentaţia ficatului conform Şcolii americane (Healey-Schroy) [12]

Se bazează pe modul de diviziune intrahepatică al arterei hepatice şi a canalelor biliare.

Ca terminologie, unităţile morfologice şi funcţionale care poartă denumirea de sectoare în clasificarea franceză le corespunde în această clasificare termenul de segmente, în timp ce segmentele din clasificarea Couinaud sunt denumite subsegmente în clasificarea Healey-Schroy.

La nivelul hemificatului drept nu există diferenţe în privinţa segmentaţiei ficatului, sectorului posterior drept Couinaud corespunzându-i segmentul posterior Healey-Schroy, iar sectorului anterior drept Couinaud, segmentul anterior (paramedian) drept.

În schimb, la nivelul hemificatului stâng, ţinând cont de modalităţile diferite de diviziune de la acest nivel ale venei porte stângi şi respectiv ale arterei hepatice stângi şi canalului hepatic stâng, în clasificarea Healey-Schroy segmentul lateral stâng este alcătuit din segmentele II şi III Couinaud, în timp ce segmentul medial (para-median) stâng este reprezentat de segmentul IV Couinaud.



a b

Figura 51.7. Anatomia funcțională a ficatului: 1. vena portă; 2. vena cavă inferioară. a. Ficatul „*ex vivo*". b. Ficatul „*in vi*vo". Se remarcă modificarea axei venei hepatice drepte în funcție de dispoziția ficatului („*ex vivo*" sau în poziție reală – „*in vivo*"); „*in vivo*" segmentele VI şi VII devin cu adevărat posterioare şi nu posterolaterale.

La nivel segmentar/subsegmentar nu există diferențe între cele două clasificări.

Datorită inadvertențelor şi confuziilor generate de aceste două moduri diferite de împărțire a ficatului, în anul 2000, la Brisbane, un grup de anatomişti şi chirurgi prestigioşi au elaborat o nouă terminologie în ceea ce priveşte anatomia ficatului şi implicit denumirea rezecțiilor hepatice.

Segmentația ficatului conform Conferinței de la Brisbane [27]

Prevede că:

- limita de demarcație dintre *hemificatul drept* şi cel *stâng* este reprezentată de *planul intersecțional median* (care corespunde scizurii portale principale);
- celor patru segmente hepatice descrise de Healey şi Schroy (numite sectoare de Couinaud) le corespunde denumirea de *secțiuni*;
- teritoriilor hepatice denumite subsegmente de şcoala americană (sau segmente de cea franceză) le corespunde denumirea de *segmente hepatice*; numerotarea acestora este identică celei din clasificarea Couinaud, dar se utilizează cifre arabe;
- *secțiunea anterioară dreaptă* este alcătuită din segmentele 5 şi 8, iar *secțiunea posterioară dreaptă* din segmentele 6 şi 7;
- limita de demarcație dintre secțiunile drepte (anterioară şi posterioară) este reprezentată de *planul intersecțional drept* (care corespunde scizurii portale drepte);
- *secțiunea medială stângă,* spre deosebire de segmentația şcolii franceze, cuprinde numai segmentul 4, în timp ce *secțiunea laterală stângă* este alcătuită din segmentele 2 şi 3; secțiunea medială stângă prezintă două teritorii: unul superior (4a) şi unul inferior (4b);
- cele două secțiuni stângi (laterală şi mediană) sunt separate prin *planul intersecțional stâng* care corespunde scizurii portoombilicale.

LIMFATICELE FICATULUI

Aproximativ jumătate din limfa formată în organism în condiții de repaus ia naştere în ficat. Limfa hepatică este transportată din spațiile perisinusoidale Disse (între sinusoid şi cordoanele hepatocitare) prin două sisteme: superficial şi profund [2].

Limfaticele superficiale se găsesc în țesutul subseros de pe întreaga suprafață hepatică şi drenează în patru direcții:

- Spre vena cavă inferioară până la ganglionii juxtacavi
- Spre vena portă, ajungând în ganglionii pediculului hepatic
- Spre ganglionii paracardiali
- Spre ganglionii celiaci

Limfaticele profunde formează trunchiuri prin care limfa circulă în sens ascendent sau descendent:

- Trunchiurile ascendente însoțesc venele hepatice, pătrund prin hiatusul diafragmatic al venei cave inferioare, ajungând până la ganglionii pericavi.

– Trunchiurile descendente conduc limfa spre ganglionii din pedicului hepatic.

INERVAȚIA FICATULUI

Plexul hepatic este alcătuit în cea mai mare parte din fibre nervoase care provin din plexul celiac, dar şi din fibre provenind din ganglionii semilunari, din nervii vagi şi din nervul frenic. El are, aşadar, atât o componentă simpatică, cât şi una parasimpatica şi conține atât fibre aferente cât şi eferente. Vasele sanguine au doar inervație simpatică, în timp ce ductele biliare au atât inervație simpatică, cât şi parasimpatică [2].

Plexul hepatic prezintă trei componente:

– Parasimpatică – fibre vagale care se distribuie predominant musculaturii vezicii biliare şi ductelor biliare şi au efect inhibitor pe sfincterul ductului biliar. Sinapsa cu neuronii postganglionari se face în spațiile portale.
– Simpatică – fibrele preganglionare (cu originea în coarnele laterale ale măduvei T5-T9) ajung la plexul celiac pe calea nervilor splanhnici mari, fac sinapsă în ganglionii celiaci cu cel de-al doilea neuron şi ajung la ficat pe calea plexului hepatic situat în jurul arterei hepatice.
– Senzitivă – fibrele senzitive provin din ganglionii spinali T7–T9 însoțind fibrele simpatice, din ganglionii senzitivi ai vagului însoțind fibrele parasimpatice şi din nervul frenic (cele din urmă explică durerea în umărul drept în afecțiunile hepatobiliare şi apariția sughițului prin iritarea peritoneului hepatic)

Plexul hepatic are, de asemenea, o componentă anterioară şi una posterioară. Plexul hepatic anterior conține fibre mai ales din partea stângă a plexului celiac stâng şi nervul vag drept, iar plexul hepatic posterior primeşte fibre din ganglionul celiac drept şi din nervul vag stâng [2].

BIBLIOGRAFIE

1. Bismuth H, Aldridge HC, Kunstliger M. Macroscopic anatomy of the liver. In: McIntyre N, Benhamon JP, Bircher J, Rizzetto M, editors. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press, 1991.
2. Voiculescu B. Anatomia ficatului. In: Popescu I, editor. Chirugia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 11-40.
3. Albu I. Aparatul digestiv - ficatul. In: Papilian V, editor. Anatomia omului. Bucureşti: Editura Didactică şi Pedagogică, 1982: 145-159.
4. Castaing D, Borie D, Bismuth H. Anatomie du foie et des voies biliaires. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Techniques chirurgicales – Appareil digestif 1997; 40-760:1-10.
5. Couinaud C. Lobes et segments hepatiques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgivale du foie. Presse Med 1954; 62:709-712.
6. Couinaud C. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson, 1957.
7. Popescu I. Rezecția hepatică. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 539-656.
8. Healey JEJr, Schroy pc, Sorensen RJ. The intrahepatic distribution of the hepatic artery in man. J Int Coll Surg 1953; 20(2):133-148.
9. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. Ann Surg 1994; 220:50-52.
10. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomic surgery of the liver. World J Surg 1982; 6:3-9.
11. Couinaud C. Intrahepatic anatomy. Application to liver transplantation. Ann Radiol (Paris) 1994; 37:323-333.
12. Healey JEJr, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. AMA Arch Surg 1953; 66(5):599-616.
13. Gavrilescu S. Variante şi anomalii congenitale ale căilor biliare extrahepatice cu implicații chirurgicale. In: Juvara I, Setlacec D, Rădulescu D, Gavrilescu S, editors. Chirurgia căilor biliare extrahepatice (tactică şi tehnică). Bucureşti: Editura Medicală, 1989: 7-29.
14. Popescu I. Surgical anatomy of the liver and types of liver resection. Romanian Journal of Gastroenterology 1997; 6:187-193.
15. Câmpeanu I. Rezecțiile hepatice extraglissoniene. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 665-741.
16. Couinaud C. The paracaval segment of the liver. Hepato-Biliary Pancreatic Surg 1994; 2:145-151.
17. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. Surg Gynecol Obstet 1981; 152:43-50.
18. Burcoveanu C. Bazele anatomice ale rezecțiilor hepatice. In: Burcoveanu C, editor. Chirurgia cancerului hepatic primar şi secundar. Iaşi: Editura Terra Nostra, 2002: 5-80.
19. Hardy KJ. The hepatic veins. Aust N Z Surg 1972; 42:11-14.
20. Ou QJ, Hermann RE. Hepativ vein ligation and preservation of liver segments in major resections. Arch Surg 1987; 122:1198-1200.

21. Ou QJ, Hermann RE. The role of hepatic veinsin liver operations. Surgery 1984; 95:381-391.
22. Popescu I. Resection of segment VIII of liver with right hepatic vein ligation. Annals of Fundeni Hospital 1996; 1:29-34.
23. Sugarbaker PH. En bloc resection of hepatic segments 4b, 5 and 6 by transverse hepatectomy. Surg Gynecol Obstet 1990; 170:250-252.
24. Couinaud C. Erreur dans le diagnostique topografique des lesions hepatiques. Ann Chir 2002; 127:418-430.
25. Jones RS. Hepatic and biliary anatomy. In: Jones RS, editor. Atlas of liver and biliary surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1990: 8-35.
26. Blumgart LH, Hann LE. Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract. In: Blumgart LH, Fong YW, editors. Surgery of the liver and biliary tract. London: W. B. Saunders, 2001.
27. The Bisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. HPB 2000; 2:333-39. HPB (Oxford) 2002; 4(2):99-100.

B. FIZIOLOGIA FICATULUI

LIANA GHEORGHE

INTRODUCERE

Ficatul îndeplineşte numeroase funcţii în organism. Acestea pot fi sistematizate în: **1. funcţia vasculară** (funcţia de filtrare şi stocare a sângelui şi de formare a limfei), **2. funcţia metabolică** (ficatul reprezintă un „creier metabolic", integrat metabolismului complex al carbohidraţilor, proteinelor, lipidelor, hormonilor şi compuşilor chimici exogeni), **3. funcţia de stocare a vitaminelor şi mineralelor**, **4. funcţia de sinteză a factorilor coagulării, 5. funcţia secretorie şi de excreţie**. Intervenţia ficatului în homeostazia organismului este discretă, dar rolul său devine evident în afecţiunile hepatice acute sau cronice severe, care compromit, de regulă simultan, aceste funcţii. Organizarea structurală şi circulatorie a ficatului este esenţială pentru asigurarea funcţiilor acestuia.

ANATOMIA ŞI ORGANIZAREA FUNCŢIONALĂ A FICATULUI

Ficatul este cel mai mare organ din organism, cântărind aproximativ 1,5 kg şi reprezentând 1/50 din greutatea corporală a adultului.

Unitatea funcţională a ficatului este reprezentată de *lobulul hepatic,* o structură cilindrică având câţiva milimetri lungime şi 1–2 mm grosime (fig. 51.8). Ficatul uman conţine între 50 000 şi 100 000 de lobuli hepatici. Lobulul hepatic este o unitate funcţională microvasculară în care toate celulele hepatice primesc sânge de la un vas comun terminal, *sinusoidul hepatic* [1]. Celulele hepatice cuprind: 1. *celulele parenchimatoase*, hepatocite şi celule epiteliale biliare, 2. *celulele non-parenchimatoase:* de origine mezenchimală – celulele endoteliale şi celulele stelate (Ito, perisinusoidale sau de stocaj lipidic) şi de origine hematopoetică – celulele Kupffer (macrofagele hepatice) şi celulele granulare sau *pit cells* (limfocite NK) [1].

CELULELE PARENCHIMATOASE

Hepatocitele reprezintă 65% din totalitatea celulelor hepatice şi 80% din volumul hepatic. Sunt celule mari, poligonale, în care decurg majoritatea proceselor fiziologice de la nivelul ficatului [4]. La nivelul lobulului hepatic, hepatocitele sunt dispuse sub formă de cordoane unistratificate alcătuite din 15–30 de hepatocite, de-a lungul cărora se află *sinusoidele hepatice* şi *canaliculii biliari* (fig. 51.8). Deoarece fiecare hepatocit are un diametru de aproximativ 30 μm, lungimea medie a unui cordon de hepatocite este de aproximativ 500 μm [2, 3]. Rândul de hepatocite care înconjoară şi delimitează spaţiul port poartă numele de *placă limitantă* şi reprezintă graniţa utilizată pentru descrierea extensiei inflamaţiei din spaţiul port în parenchimul hepatic [2, 3] (fig. 51.9).

Traveele de hepatocite diverg radiar de la nivelul venei centrolobulare către septurile conjunctive ce separă între ei lobulii hepatici (fig. 51.8). *Septurile conjunctive interlobulare (spaţiile porte)* conţin o venulă portală, o arteriolă hepatică şi un duct biliar *(triada portală)* (fig. 51.9). În ductul biliar din spaţiul port drenează canaliculii biliari. Sângele din arteriola hepatică şi vena portă pătrunde în sinusoid la nivelul spaţiului port şi curge, de-a lungul cordoanelor de hepatocite, către vena centrolobulară. Sinusoidele hepatice sunt astfel alimentate sanguin atât din sistemul venos port, cât şi din sistemul arterial hepatic. Ramurile terminale ale sistemului port alimentează sinusoidul hepatic direct, asigurând un flux sanguin lent şi constant. Arteriolele hepatice drenează în ramul port terminal sau direct în

porţiunea proximală a sinusoidelor hepatice. Arteriolele hepatice determină un flux sanguin pulsatil, de volum mic, ce creşte fluxul sinusoidal în condiţii definite (de exemplu, postprandial). Fluxul arterial şi cel venos portal variază invers proporţional. Fluxul sanguin la nivelul sinusoidului hepatic este unidirecţional, determinând o compartimentare funcţională de-a lungul cordonului de hepatocite. Celulele situate în vecinătatea spaţiului port (zona 1 sau periportală) sunt primele care primesc aport sanguin, fiind în contact cu cea mai mare concentraţie de substanţe sanguine, inclusiv oxigen; de aceea, aceste celule sunt primele responsabile de preluarea şi inactivarea compuşilor toxici din torentul sanguin. Celulele situate distal în raport cu fluxul sanguin (zona 2 sau intermediară şi zona 3 sau perivenulară) sunt, în schimb, mai active în sinteza şi secreţia substanţelor biologic active. Controlul local al microcirculaţiei hepatice se realizează prin intermediul sfincterelor arteriolare, iar la nivel sinusoidal, prin activitatea contractilă a celulelor endoteliale şi stelate. Din reţeaua sinusoidală, sângele este dirijat în gradient presional către venele centrale hepatice şi, prin intermediul venelor hepatice, în vena cavă inferioară.

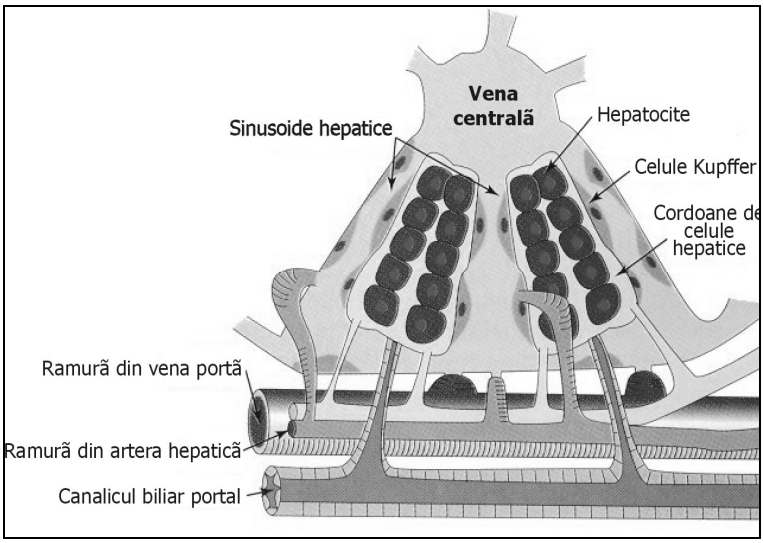


Figura 51.8. Diagramă reprezentând arhitectura lobulului hepatic şi dispunerea sa între spaţiul port şi vena centrolobulară.

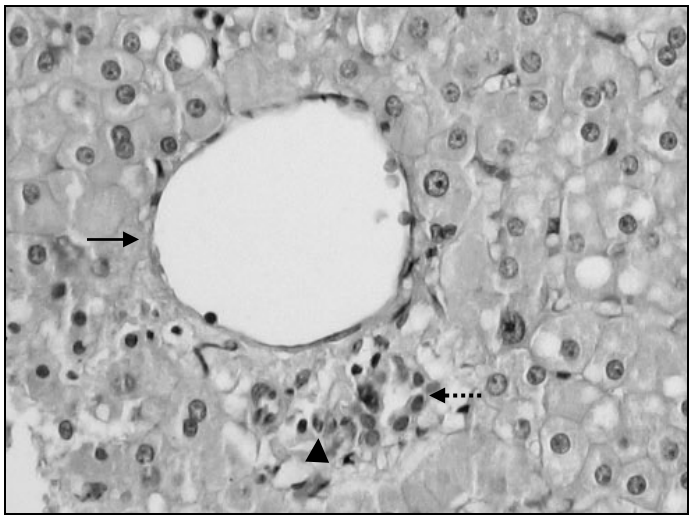


Figura 51.9. Aspect histologic normal de spaţiu port cu triada portală: vena portă (săgeata cu linie continuă), artera hepatică (săgeată cu linie discontinuă) şi canalicul biliar (vârf de săgeată).

Celulele epiteliale biliare sau **colangiocitele** delimitează ductele biliare începând din spaţiul port şi până la nivelul coledocului. Cordoanele de hepatocite şi ductele biliare sunt conectate prin *canaliculii biliari* (canalele lui Hering) care transportă bila secretată de hepatocite către ductele biliare din spaţiul port. Colagiocitele joacă un rol important în secreţia şi absorbţia activă a substanţelor conţinute în bilă: apă, săruri biliare, glucoză, ioni de clor şi bicarbonat.

CELULELE NON-PARENCHIMATOASE

Celulele non-parenchimatoase hepatice constituie 35% din numărul total de celule hepatice şi 6.3% din volumul ficatului. Celulele endoteliale sinusoidale reprezintă 20% din totalitatea celulelor hepatice, celulele Kupffer 2,1%, celulele stelate 5–8%, iar limfocitele NK (*pit cells*) 0,2% [3]. Toate aceste populaţii celulare mărginesc sinusoidele hepatice (fig. 51.10). Endoteliul fenestrat, lipsit de membrană bazală şi activitatea fagocitară avidă a macrofagelor periportale conferă trăsături unice sinusoidului hepatic: *permeabilitatea crescută,* ce face posibilă perfuzia rapidă a sângelui arterio-portal prin spaţiul Disse şi o *filtrare eficientă* a sângelui sinusoidal.

Între celulele endoteliale şi cordoanele de hepatocite se află un spaţiu îngust denumit *spaţiul Disse.* Spaţiile Disse se deschid în vasele limfatice din spaţiul port.

Celulele endoteliale sinusoidale constituie un „filtru" pentru schimbul permanent de fluide dintre lumenul sinusoidal şi spaţiul Disse. Pentru rolul în cadrul *funcţiei de filtrare* hepatică, endoteliul sinusoidal este înzestrat cu caracteristici morfo-funcţionale distincte, ce permit schimbul rapid şi selectiv al moleculelor între sânge şi hepatocite: 1. existenţa unui endoteliu fenestrat, 2. absenţa joncţiunilor intercelulare, 3. absenţa membranei bazale (fig. 51.10). Celulele endoteliale sinusoidale se caracterizează prin existenţa unor pori citoplasmatici cu diametrul de aproximativ 1000 Å. Aceşti pori sunt cunoscuţi sub numele de *fenestre* şi joacă un rol important în metabolismul colesterolului, lipidelor, lipoproteinelor şi vitaminei A. Astfel, fenestrele limitează pasajul moleculelor cu dimensiuni de peste 0,2 μm cum sunt chilomicronii şi resturile chilomicronice. Porii endoteliali mediază, de asemenea, influxul de vitamina A către hepatocite şi celulele Ito (celule de stocaj lipidic); consecutiv, celula Ito se activează, stimulând fibrogeneza hepatică. Preluarea colesterolului de către hepatocit inhibă sinteza „*de novo*" a colesterolului în ficat şi contribuie la sinteza de acizi biliari şi lipoproteine (VLDL). Se consideră că preluarea hepatică a colesterolului este controlată de către porii sinusoidali concomitent cu accesul resturilor chilomicronice în spaţiul Disse. Dimensiunile porilor sinusoidali sunt controlate prin intermediul unor microfilamente de actină ale citoscheletului, a căror activitate este influenţată de alcool, nicotină, serotonină, endotoxine şi hepatectomia parţială. De exemplu, administrarea de alcool, determină deschiderea porilor sinusoidali, crescând pasajul lipidelor şi determinând steatoza hepatică, iar hepatectomia parţială peste 2/3 induce o creştere de aproximativ 10 ori a porozităţii celulelor endoteliale şi de peste 20 de ori a influxului de lipide către celula hepatică [5]. Fumatul, dimpotrivă, determină îngustarea fenestrelor crescând distribuţia sistemică a colesterolului şi lipidelor şi contribuind la boala coronariană [5].

Adiţional, celulele sinusoidale prezintă o remarcabilă *activitate de endocitoză* specifică (receptor-mediată) şi nespecifică. Prin endocitoza receptor-mediată, se realizează, în cea mai mare parte, *clearence*-ul macromoleculelor denaturate (produşii de degradare ai colagenului, proteine şi lipoproteine denaturate, glicozaminoglicani, acid hialuronic etc.) înainte ca acestea să atingă hepatocitul (funcţia de „gunoier" sau *scavenger*). Prin endocitoza nespecifică, celulele endoteliale preiau şi îndepărtează toate moleculele cu dimensiuni de până la 0,1 μm.

Celulele endoteliului sinusoidal secretă o varietate de citokine şi substanţe biologic active: interleukina 1 şi 6, interferonul, TNFα, endoteline, prostaglandine [6].

Celulele Kupffer formează cea mai mare populaţie de *macrofage* fixe din organism. Ele sunt dispuse în lumenul sinusoidului, preferenţial în aria periportală, în imediata vecinătate a celulelor endoteliale, au talie mare şi sunt înzestrate cu activitate fagocitară (fig. 51.10). Din

punct de vedere funcţional, celulele Kupffer reprezintă „gunoierul” tuturor compuşilor circulanţi inutili, denaturaţi, injuriaţi sau străini organismului cum ar fi celulele îmbătrânite, resturile celulare, bacteriile, paraziţii, virusurile şi celulele neoplazice pe care le îndepărtează printr-un *proces de endocitoză* specifică (receptor-mediată) sau nespecifică [7]. Celulele Kupffer prezintă pe suprafaţă receptori Fc şi receptori pentru complement, reacţionând prompt şi viguros la orice material străin prin fagocitoză. Celulele Kupffer sunt activate de o largă varietate de agenţi sau condiţii cum ar fi endotoxinele, sepsisul, şocul, interferonul γ, acidul arahidonic, factorul de necroză tumorală (*tumor necrosis factor* – TNF). Ca rezultat al acestei activări, celula Kupffer produce citokine, peroxid de hidrogen, oxid nitric, TNF, interleukine (IL-1, IL-6, IL-10) interferon α şi β, transforming growth factor β şi variaţi prostanoizi [8]. Produşii celulelor Kupffer pot fi toxici pentru celulele parenchimatoase şi endoteliale.

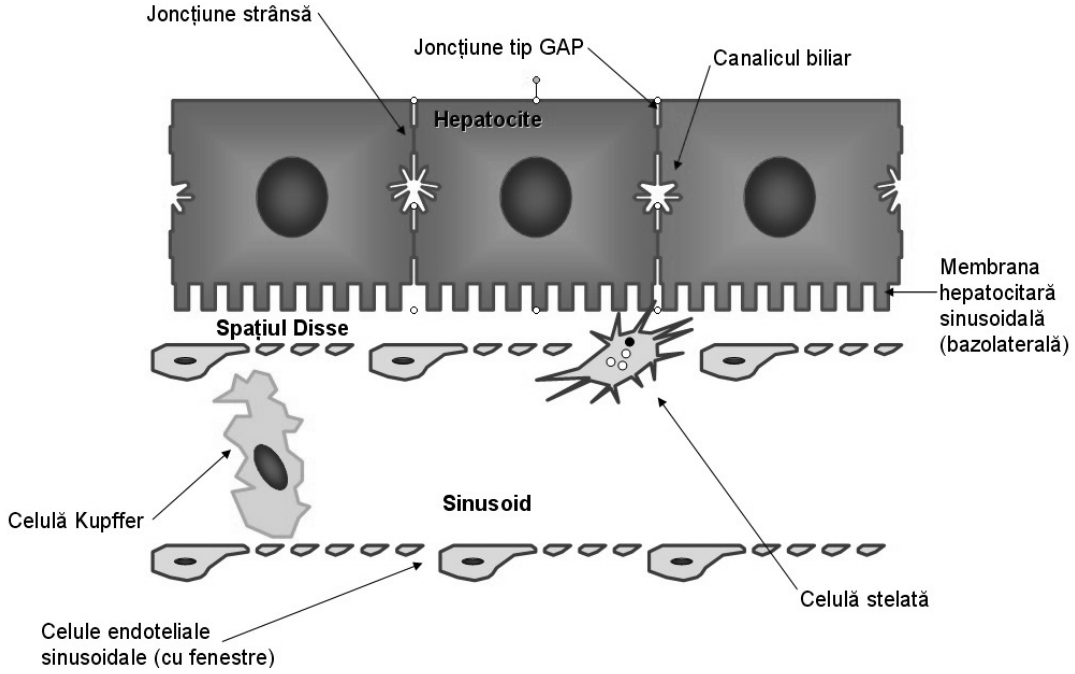


Figura 51.10. Relaţiile spaţiale dintre diversele tipuri celulare din ficat, sinusoidele hepatice şi canaliculii biliari.

Celula stelată (celula de stocaj lipidic, lipocitul, celula Ito) este localizată în spaţiul Disse, fiind întotdeauna separată de lumenul vascular prin celulele endoteliale (fig. 51.10). Face parte din sistemul celulelor stelate, întâlnite şi la nivelul altor organe: pancreas, plămân, intestin, rinichi. Celula stelată este o importantă sursă de stimuli paracrini, autocrini şi chemokine prin intermediul cărora participă la reglarea homeostaziei perisinusoidale. Principala caracteristică a celulei stelate constă în prezenţa în citoplasmă a unei mari cantităţi de retinoizi ce fac posibilă identificarea celulei prin fluorescenţă naturală. Celulele stelate conţin aproximativ 95% din rezervele de retinoizi ale organismului. Rolul cel mai important al celulei stelate constă însă în implicarea sa în *fibrogeneză* [9, 10]. Celula stelată se activează în prezenţa injuriei cronice hepatice, pierzând depozitele de vitamina A, căpătând aspect de *miofibroblast* şi dezvoltând receptori pentru variate citokine şi proteine. Celula stelată activată produce cantităţi semnificative de colagen tip I, III, IV şi VI, acid hialuronic, fibronectină şi alte proteine [11]. Ea reprezintă sursa majoră de producere a colagenului în ciroza hepatică. O altă proprietate a celulei stelate este activitatea sa contractilă, prin intermediul căreia este reglat fluxul sanguin în sinusoidul hepatic [12]. Proprietăţile contractile ale celulei stelate au ca suport prezenţa actinei şi desminei în citoschelet.

Celulele stelate exprimă pe suprafaţa lor receptori pentru factori de creştere cu rol în activarea celulei, dobândirea morfologiei miofibroblastice, şi în sinteza matricei extracelulare [13].

Limfocitele NK (celulele granulare sau pit cells) sunt localizate în lumenul sinusoidal, în vecinătatea celulelor Kupffer. Sunt limfocite mari, aderente la peretele sinusoidal de care sunt ancorate prin pseudopode. Limfocitele NK din ficat sunt celule puternic polarizate, a căror formă sugerează mobilitatea (pseudopode), în citoplasma cărora se observă granule dense (de aici numele de celule granulare sau *pit cells*) [14]. Durata lor de viaţă este redusă, rezervorul hepatic fiind continuu alimentat cu celule NK circulante, cu care sunt antigenic înrudite. Limfocitele NK hepatice au rolul de a distruge celulele tumorale şi celulele infectate viral, controlează proliferarea şi diferenţierea celulelor hepatice [15].

FUNCŢIA VASCULARĂ (DE FILTRARE ŞI STOCARE A SÂNGELUI ŞI LIMFEI)

FLUXUL SANGUIN HEPATIC

Aportul sanguin hepatic are o *dublă origine*: vena portă şi artera hepatică. Ficatul este un exemplu ideal de interrelaţie între structura şi funcţia viscerală. Strategic localizat între circulaţia splahnică şi cea sistemică, el primeşte sângele din teritoriul splahnic, încărcat cu substanţe absorbite sau excretate de organele digestive (stomac, intestin, pancreas, splină), prin intermediul venei porte şi sângele oxigenat din circulaţia sistemică prin intermediul arterei hepatice. Ficatul modifică aceste substanţe sau le utilizează ca material brut pentru sinteza altor compuşi care sunt ulterior trimişi organismului prin intermediul venelor hepatice sau sistemului biliar.

Sângele port transportă către ficat substanţele absorbite la nivel intestinal (prin venele mezenterice), substanţele modificate la nivelul splinei (prin vena splenică), precum şi peptidele care constituie secreţia endocrină pancreatică şi intestinală. Ficatul prezintă o amplă suprafaţă de interacţiune cu aceşti compuşi, precum şi mecanisme specifice destinate modificării cantitative şi calitative a substanţelor care trec prin *„filtrul hepatic”* către circulaţia sistemică. Preluarea, biotransformarea şi sinteza unor compuşi, returnaţi ulterior organismului prin secreţie în sinusoidul hepatic sau excreţie biliară, reprezintă, în esenţă, intervenţia majoră a ficatului în fiziologia umană.

Sângele care ajunge la ficat prin intermediul arterei hepatice permite substanţelor aflate deja în torentul sanguin sistemic să realizeze o ansă de „*feedback*” la nivel hepatic pentru o serie de evenimente care au loc în teritoriul circulaţiei sistemice [3]. O viziune integrată asupra fiziologiei hepatice consideră că rolul major al ficatului constă în asigurarea concentraţiei optime de substanţe biologic active la nivelul organelor situate în circulaţia sistemică: creier, muşchi, inimă, rinichi, sistem endocrin [1, 3].

În fiecare minut, aproximativ *1500 ml de sânge* (1100–1200 ml provenind din vena portă şi 300–350 ml din artera hepatică) tranzitează sinusoidul hepatic. Debitul sanguin hepatic reprezintă aproximativ 30% din debitul cardiac de repaus [16]. Artera hepatică asigură aproximativ 30% din fluxul sanguin hepatic şi 30–60% din aportul de oxigen [17]. Circulaţia intrahepatică are două particularităţi: 1. *rezistenţa foarte scăzută a coloanei de sânge la ieşirea din sinusoidul hepatic* (de aceea, presiunea sinusoidală rămâne scăzută în ciuda variaţiilor fluxului sanguin); 2. *răspunsul compensator al fluxului sanguin din artera hepatică la modificări ale fluxului venos în VP sau sinusoidele hepatice* (astfel, scăderea fluxului în VP determină creşterea fluxului arterial hepatic şi invers).

În mod fiziologic, gradientul presional intrahepatic, între vena portă la intrarea în ficat (aproximativ 5–8 mmHg) şi vena hepatică la ieşirea din ficat (tinde la 0) este redus (aproximativ 5 mm Hg), asigurând o presiune de perfuzie redusă şi o expunere prelungită a celulelor hepatice la contactul cu sângele sinusoidal.

Creşterea patologică a presiunii venoase portale determină creşterea gradientului de presiune dintre vena portă şi venele hepatice peste valoarea normală de 5 mm Hg, fenomen cunoscut sub numele de *hipertensiune portală.* Hipertensiunea

portală este întâlnită în afecțiunile care determină înlocuirea parenchimului hepatic prin fibroză *(ciroza hepatică)* sau în situația obliterării trunchiului sau ramificațiilor majore ale venei porte printr-un proces de *tromboză.* Hipertensiunea portală determină apariția ascitei, encefalopatiei hepatice, varicelor esofagiene şi hemoragiei variceale. Valoarea critică a gradientului de presiune între vena portă şi venele hepatice pentru apariția acestor complicații este de 10 mm Hg [18].

FUNCȚIA DE REZERVOR SANGUIN A FICATULUI

În condiții fiziologice, ficatul este un organ expandabil, ce poate stoca importante cantități de sânge. Volumul sanguin normal al ficatului este de aproximativ 500 ml şi reprezintă aproximativ 10% din volumul sanguin total [17]. Ficatul poate prelua însă un volum suplimentar de 0,5 până la 1 litru de sânge, pe care îl stochează în sinusoidele şi venele hepatice atunci când acesta stagnează excesiv în circulația periferică (insuficiența cardiacă congestivă) sau poate alimenta volumul sanguin în caz de pierdere (hemoragie).

FLUXUL HEPATIC DE LIMFĂ

Permeabilitatea crescută a epiteliului sinusoidal permite pasajul rapid al fluidelor şi proteinelor din sinusoidele hepatice în spațiul Disse, cu formarea unei cantități crescute de limfă. Aproximativ 1/2 din limfa formată în organism în condiții de repaus ia naştere în ficat. Datorită permeabilității crescute a endoteliului sinusoidal, limfa ce părăseşte ficatul are o concentrație de proteine de aproximativ 6 g/l, doar cu puțin mai mică decât concentrația plasmatică.

Creşterea presiunii în venele hepatice, duce la transudarea unor cantități mari de fluid în spațiile Disse, stază limfatică, ruptura limfaticelor de pe suprafața hepatică şi pierderea unor cantități mari de limfă în cavitatea peritoneală *(ascită).* Ascita care ia naştere în aceste condiții este asemănătoare plasmei, cu o concentrație proteică egală cu 80–90% din cea plasmatică. Creşterea presiunii în vena cavă inferioară şi venele hepatice la 10–15 mmHg, duce la creşterea fluxului de limfă de aproximativ 20 de ori şi la extravazarea difuză de limfă pe suprafața hepatică *(„ficatul care plânge").*

FUNCȚIA DE „FILTRU" *(CLEARENCE)* A MACROFAGELOR DE LA NIVELUL SINUSOIDELOR HEPATICE

Celulele Kupffer – macrofage înzestrate cu activitatea fagocitară, situate în imediata vecinătate a celulelor endoteliale, îndepărtează prin endocitoză specifică sau nespecifică microorganismele care tranzitează sinusoidul hepatic. Prelungirile trimise de celulele Kupffer prin perete, în lumenul sinusoidal, realizează un *clearence* avid al tuturor compuşilor circulanți inutili, denaturați sau străini organismului (celule senescente, resturi celulare, bacterii, paraziți, virusuri, celule neoplazice), astfel încât mai puțin de 1% din microorganismele care intră în circulația portă la nivel intestinal ajung în circulația sistemică.

FUNCȚIILE METABOLICE ALE FICATULUI

Ficatul este alcătuit dintr-o amplă masă de celule metabolic active şi îndeplineşte miriade de funcții metabolice în organism, fiind implicat în schimbul activ de substraturi şi energie cu alte sisteme metabolice, în sinteza şi procesarea a multiple substanțe biologic active. Funcțiile metabolice ale ficatului se află sub control nervos şi hormonal (hormoni secretați de pancreas, suprarenale, tiroidă).

METABOLISMUL GLUCIDELOR (CARBOHIDRAȚILOR)

Principalele funcții ale ficatului în metabolismul carbohidraților sunt [1, 6]:

1. *depozitarea glucidelor sub formă de glicogen;*
2. *transformare galactozei şi fructozei în glucoză;*
3. *gluconeogeneza;*
4. *formarea a numeroşi compuşi chimici din produşii intermediari ai metabolismului glucidic.*

Glucoza reprezintă principala sursă energetică pentru creier, retină, eritrocite, mușchi și rinichi. Ficatul deține un rol cheie în menținerea stocurilor de carbohidrați prin sinteza glicogenului și în menținerea concentrației sanguine a glucozei prin glicoliză și gliconeogeneză. Glucoza reprezintă o moleculă critică pentru metabolismul hepatic; ea poate fi convertită în glicogen, aminoacizi sau acizi grași. Influxul de glucoză în hepatocite se realizează prin intermediul unui sistem de transport existent în membrana sinusoidală a hepatocitelor, independent de condițiile metabolice sau de nivelul de insulină. În hepatocit, glucoza este convertită în glucozo-6-fosfat prin activitatea enzimatică a glucokinazei [19]. Glucozo-6-fosfatul este ulterior integrat în unul din următoarele trei cicluri metabolice: 1. sinteza glicogenului; 2. glicoliza anaerobă (ciclul Embden Meyerhof) ce generează lactat și piruvat, utilizate ca substrat pentru producerea de energie la nivelul mitocondriei, prin intermediul ciclului acizilor tricarboxilici; 3. șuntul pentoză-fosfat ce generează potențial redox necesar pentru glicoliza anaerobă și sinteza de acizi grași [20].

1. *Funcția de stocare a glucidelor sub formă de glicogen* permite ficatului îndepărtarea excesului de glucoză din sânge și stocarea lui sub formă de glicogen și invers, eliberarea glucozei din depozitele hepatice (glicoliza) atunci când nivelul seric al acesteia scade *(funcția de tamponare a glucozei)*. Glicogenul stocat în ficat reprezintă o sursă rapid disponibilă de glucoză pentru organe și țesuturi. Depozitele hepatice de glicogen pot asigura aportul de glucoză timp de 2 zile.
2. *Transformarea galactozei și fructozei în glucoză.* Lactoza, dizaharidul din lapte, este hidrolizat cu producere de glucoză și galactoză. Galactoza este inițial fosforilată cu producerea de glucozo-1-fosfat, apoi transformată în glucozo-6-fosfat utilizat pentru sinteza glicogenului sau utilizat pentru producerea de energie sau sinteza de acizi grași. Fructoza, glucid conținut în exces în dietă, este absorbită la nivelul mucoasei intestinale printr-un mecanism distinct, independent de sodiu. În ficat, ea este convertită la fructozo-1-fosfat și, ulterior, la fructozo-1,6-difosfat care poate fi utilizat, în funcție de necesități, pentru gluconeogeneză, sinteza de glicogen sau glicoliză. Fructozo-1,6-difosfatul este un substrat important pentru lipogeneza hepatică.
3. Prin *gluconeogeneză* ficatul produce aproximativ 240 mg glucoză pe zi, readucând la normal concentrația serică a glucozei atunci când nivelul acesteia scade sub limita inferioară a normalului. Glucoza se sintetizează din produși ai metabolismului nonoxidativ al glucozei (piruvat și lactat) și din aminoacizi (alanina) rezultați din catabolismul muscular în cursul perioadelor de starvare sau efort fizic excesiv.

Pacienții cu ciroză hepatică prezintă frecvente episoade de hiperglicemie, creșterea rezistenței la insulină și hiperinsulinemie relativă. Acestea se datorează reducerii utilizării periferice (musculare) a glucozei și reducerii stocurilor hepatice de glicogen [21]. La pacienții cu insuficiență hepatică, nivelul postprandial al glicemiei după un prânz bogat în carbohidrați poate atinge valori de 2–3 ori mai mari decât normalul, în timp ce în cursul postului prelungit (>6–8 ore) sau chiar al repausului digestiv nocturn, concentrația sanguină a glucozei poate să scadă sub limita inferioară a normalului [2].

METABOLISMUL LIPIDELOR (GRĂSIMILOR)

Ficatul are următoarele funcții specifice în metabolismul lipidelor:

1. *sinteza și oxidarea acizilor grași cu producere de energie necesară proceselor metabolice din organism;*
2. *sinteza unor mari cantități de colesterol, fosfolipide și a majorității lipoproteinelor;*
3. *sinteza de lipide din proteine și carbohidrați (lipogeneza).*

1. *Sinteza și oxidarea acizilor grași.* Ficatul joacă un rol central în metabolismul acizilor grași. *Sinteza acizilor grași* are loc în citoplasma hepatocitelor din acetil-coenzima A, rezultată din metabolismul mitocondrial al carbohidraților.

Excesul de glucoză este astfel convertit în acizi graşi; aceştia sunt ulterior esterificaţi cu glicerolul formând trigliceride. Trigliceridele sunt transportate de către lipoproteine către diverse organe pentru utilizare sau depozitare. Pentru *producerea de energie,* lipidele (trigliceride) sunt iniţial scindate în acizi graşi şi glicerol. Ulterior, acizii graşi sunt supuşi β-oxidării mitocondriale sau peroxizomale cu formarea acetil-coenzimei A ce determină eliberarea unei mari cantităţi de energie prin oxidare în ciclul acidului citric. Din oxidarea acizilor graşi rezultă cea mai mare producţie de ATP dintre toate substraturile energetice disponibile în organism. β-oxidarea acizilor graşi are loc în numeroase celule din organism dar este rapidă şi masivă la nivelul ficatului, astfel încât acesta nu poate utiliza întreaga cantitate produsă. Din două molecule de acetil-coenzimă A ia naştere *acidul acetoacetic.* Foarte solubil, acesta este transferat de hepatocite altor ţesuturi şi organe, în care este reconvertit la acetil-coenzima A şi oxidat cu producere de energie. Acizii graşi reprezintă, totodată, constituenţi importanţi ai membranelor celulare.

2. *Sinteza lipoproteinelor, colesterolului, fosfolipidelor.* Apolipoproteinele, fosfolipidele, colesterolul şi esterii de colesterol sunt sintetizaţi în ficat şi constituie forma de transport a lipidelor între ficat, plasmă şi alte ţesuturi. Aproximativ 80% din colesterolul sintetizat în ficat este convertit în săruri biliare şi secretat în bilă. Restul de 20% este transportat sub formă de lipoproteine către variate ţesuturi din organism. Fosfolipidele sunt sintetizate în ficat şi transportate sub fomă de lipoproteine. Atât colesterolul, cât şi fosfolipidele sunt utilizate de către celule pentru formarea membranelor celulare, structurilor intracelulare şi sinteza a variaţi compuşi importanţi pentru funcţiile celulare.

3. *Sinteza „de novo" a lipidelor din proteine şi carbohidraţi (lipogeneza)* are loc în ficat, de unde acestea sunt transportate sub formă de lipoproteine către ţesutul adipos, pentru a fi stocate.

Sinteza excesivă a trigliceridelor şi reducerea β-oxidării determină acumularea lipidelor în hepatocite (steatoza). Consumul cronic excesiv de alcool determină hipertrigliceridemie prin creşterea sintezei acizilor graşi şi scăderea β-oxidării datorită excesului NADH rezultat din metabolismul alcoolului [6]. Nivelul seric al colesterolului, LDL, HDL scade progresiv în ciroza hepatică, reprezentând un marker prognostic important în afecţiunile hepatice non-colestatice. Bolile hepatice colestatice se caracterizează prin retenţia colesterolului, fosfolipidelor şi sărurilor biliare eliminate în mod normal în bilă [22].

METABOLISMUL PROTEINELOR

Rolul ficatului în metabolismul proteic este atât de important încât, prin compromiterea lui, supravieţuirea nu este posibilă mai mult de câteva zile.

Funcţiile specifice ale ficatului în metabolismul proteinelor sunt:

1. *dezaminarea aminoacizilor*
2. *îndepărtarea amoniului din organism prin formarea de uree (funcţia ureogenetică)*
3. *sinteza proteinelor plasmatice*
4. *sinteza aminoacizilor non-esenţiali şi sinteza altor compuşi din aminoacizi.*

Aminoacizii provenind din dietă sau din catabolismul endogen ajung la ficat unde sunt preluaţi de către hepatocite prin intermediul unui sistem de transport specific, dependent sau independent de ionul de sodiu, situat la nivelul membranei sinusoidale.

1. *Dezaminarea aminoacizilor* cetoacizi este un proces necesar înainte de utilizarea acestora pentru sinteza glucidelor şi lipidelor, precum şi înainte de utilizarea lor pentru producerea de energie în ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs-acid citric). Dezaminarea se poate produce şi în alte ţesuturi, îndeosebi la nivelul rinichiului, dar este nesemnificativă comparativ cu procesul care are loc la nivel hepatic.

2. *Îndepărtarea amoniului prin funcţia ureogenetică.* Procesul de dezaminare produce cantităţi importante de *amoniu;* o cantitate adiţională rezultă din activitatea bacteriilor intestinale. În absenţa/deficienţa funcţiei ureogenetice hepatice (ciclul Krebs-Henseleit), se produce o creştere a nivelului de amoniu în ser, cu apariţia encefalopatiei

şi comei hepatice. Acelaşi efect de creştere excesivă a nivelului de amoniu în ser, îl are şi dezvoltarea unor şunturi porto-sistemice. În ciroza hepatică, sinteza de uree este în mod substanțial redusă. Experimental, s-a demonstrat că peste 85% din funcția hepatică este compromisă în momentul în care nivelul seric şi urinar al aminoacizilor şi concentrația sanguină a amoniului cresc, ca urmare a insuficienței ciclului ureogenetic.

3. *Sinteza proteinelor plasmatice.* Toate *proteinele plasmatice*, cu excepția γ-globulinelor, adică aproximativ 90% din proteinele plasmatice) sunt sintetizate în hepatocite (tabelul 51.1). γ-Globulinele sunt anticorpi produşi de plasmocite în sistemul limfatic din întreg organismul. Rata maximă de sinteză proteică hepatică este cuprinsă între 15 şi 50 g/zi. O pierdere de aproximativ 50% din proteinele plasmatice poate fi restaurată de ficat în 1–2 săptămâni [2]. Albumina este proteina plasmatică sintetizată la cea mai mare rată de către ficat, aproximativ 12 g/zi. Ea reprezintă factorul cheie în menținerea presiunii oncotice a plasmei, dar şi un vehicul important pentru transportul sanguin al diferiților compuşi endo- şi exogeni. În afecțiunile cronice hepatice (ciroza hepatică), nivelul proteinelor serice, îndeosebi cel al albuminei, scade mult, determinând ascită şi edeme.

4. Toți *aminoacizii non-esențiali* pot fi sintetizați la nivel hepatic printr-un proces de *transaminare* (transfer al unui radical amino) a unui cetoacid.

Tabelul 51.1

Proteinele plasmatice sintetizate de ficat

Proteina	Greutate moleculară (KD)	Funcția	Modificări în afecțiunile cronice hepatice	Modificări de fază acută
Albumina	66,5	Legarea proteinelor Presiunea oncotică	Scăzută	Scăzută
Alfa-fetoproteina	66,3	Legarea proteinelor	Crescută în cancerul hepatic	Scăzută
α1-antitripsina	54	Inhibitor al elastinei	Mutatii ce compromit funcția	Crescută
Ceruloplasmina	132	Feroxidază Transportul cuprului	Scăzută în boala Wilson	Crescută
Fibrinogen	340	Precursorul fibrinei Hemostază	Scăzut	Crescută
Transferina	79,5	Legarea fierului	Crescută în sideropenie	Scăzută
Complement C3	185	Calea complementului	–	Crescută
Complement C4	200	Calea complementului	–	Crescută
α1-glicoproteina acidă (orosomucoid)	40	Inhibă răspunsul limfocitelor periferice la mitogeni	–	Crescută
α1-antichemotripsina	68	Inhibă proteinazele serice chemotripsin-*like*	–	Crescută
Haptoglobina	100	Leagă hemoglobina rezultată din hemoliză	–	Crescută
Proteina C reactivă	118	Leagă patogeni şi resturi celulare pentru eliminare	–	Crescută
Amilodul seric A	9	Necunoscută	–	Crescută
Feritina	450	Depozitarea intracelulară a fierului	Crescută în hemocromatoză	Crescută

ALTE FUNCȚII METABOLICE ALE FICATULUI

Funcția de stocare a vitaminelor

Ficatul stochează cantități mari de *vitamina A, D, B_{12}.* Depozitele hepatice de vitamina A sunt suficiente pentru a preveni carența acestei vitamine timp de 10 luni, cele de vitamina D pentru 3–4 luni, iar stocul de vitamina B_{12} poate preveni deficitul timp de unul sau mai mulți ani.

Funcția de stocare a fierului sub formă de feritină

Cu excepția fierului din hemoglobină, cea mai mare parte a fierului din organism se află în depozitele hepatice sub formă de feritină. Hepatocitele conțin cantități însemnate de *apoferitină,* o proteină care leagă reversibil fierul. Surplusul de fier din circulație se combină cu apoferitina formând *feritina,* forma de depozitare a fierului în hepatocite. Când sideremia scade, feritina hepatică eliberează fierul din depozite în circulație. De aceea, *sistemul apoferitină-feritină* reprezintă mecanismul de reglare a nivelului seric al fierului.

Funcția de sinteză a factorilor coagulării

Majoritatea factorilor coagulării sunt sintetizați la nivelul hepatocitelor. Cele mai importante substanțe sintetizate în ficat, implicate în procesul de coagulare, sunt: fibrinogenul, protrombina, factorul VII, IX şi X. Sinteza hepatică a unora dintre aceşti compuşi, evaluați sub forma complexului protrombinic (factorii II, VII, IX şi X), este strict dependentă de vitamina K. Concentrația acestor factori scade marcat în condițiile deficitului de vitamina K, precum şi în insuficiența hepatică, fiind responsabilă de tulburările de coagulare întâlnite în aceste condiții. Diferențierea insuficienței hepatocelulare de cauzele colestatice ale prelungirii timpului de protrombină se poate realiza prin administrarea de vitamina K; în absența insuficienței hepatocelulare, timpul de protrombină se ameliorează cu 30% în 24 de ore post-administrare.

Ficatul reprezintă, de asemenea, locul major de sinteză al inhibitorilor plasmatici ai coagulării: antitrombina III, proteinele S şi C. Reducerea sintezei acestor factori în afecțiunile cronice hepatice, asociată cu deficitul factorilor procoagulanți poate fi implicată în tromboza non-malignă a venei porte în cadrul cirozei hepatice.

Funcția de metabolizare şi eliminare a medicamentelor, hormonilor şi altor compuşi exogeni

Ficatul joacă un rol major în biotransformarea şi metabolismul medicamentelor.

Produşii hidrosolubili rezultați din biotransformarea hepatică sunt destinați eliminării urinare şi sunt eliberați în sinusoidul hepatic, în timp ce compuşii organici lipofilici sunt excretați biliar. După ce sunt preluați de hepatocit, diferiții compuşi destinați biotransformării hepatice sunt metabolizați de o serie de sisteme enzimatice localizate în citoplasmă sau la nivelul reticulului endoplasmic al hepatocitelor. Biotransformarea hepatică cuprinde două faze distincte: I. oxidarea sau reducerea unui compus cu producerea unor intermediari toxici (radicali carboxil, hidroxil, epoxid) (de exemplu, sistemul citocromului P450 localizat la nivelul reticulului endoplasmic hepatocitar – o familie de hemoproteine implicată în metabolismul oxidativ hepatic al majorității medicamentelor); II. conjugarea acestor grupări cu glutationul, acidul glucuronic, sulfat sau acetat prin intervenția unor enzime citoplasmatice (glutation-S-transferaze, UDP-glucuronil transferaze, sulfotransferaze) [3].

Ficatul detoxifiază şi excretă astfel în bilă numeroase medicamente: sulfonamide, penicilina, ampicilina, eritromicina. În mod similar, hormonii tiroidieni şi toți hormonii steroidieni (cortizol, aldosteron, estrogeni, progesteron) sunt metabolizați sau/şi excretați în bilă. În afecțiunile hepatice, aceşti hormoni se pot acumula în organism determinând manifestări ale hiperfuncției sistemului hormonal [2]. Una din căile principale de excreție a calciului din organism, precum şi unica rută de excreție a cuprului este secreția şi excreția biliară.

Acetaminofenul (paracetamol) este metabolizat hepatic predominant prin sulfatare şi glucuronidare şi numai o mică parte prin oxidare la metaboliți toxici la nivelul citocromului P450. Consumul cronic de alcool induce forma de metabolizare

oxidativă la nivelul citocromului P450, explicând susceptibilitatea crescută a alcoolicilor la hepatotoxicitatea paracetamolului [3].

Mecanismul excretor biliar pentru medicamentele biotransformate hepatic este reprezentat de proteina transportoare multidrog (P-glicoproteina) codificată de gena MDR1 [3].

FUNCȚIA DE SECREȚIE ŞI EXCREȚIE BILIARĂ

Una dintre cele mai importante funcții ale ficatului este formarea şi excreția de bilă. Volumul secreției biliare este cuprins între 600 şi 1000 ml/zi. Secreția biliară îndeplineşte două funcții importante [2]: 1. *funcția de digestie şi absorbție a lipidelor*; 2. *funcția de excreție a unor compuşi* ca bilirubina, excesul de colesterol, hormoni şi substanțe exogene, cel mai frecvent medicamente.

BILA HEPATICĂ: SECREȚIE, COMPOZIȚIE

Bila este secretată în două stadii.

1. Într-un prim stadiu, hepatocitele secretă în *canaliculii biliari bila primară (canaliculară)* bogată în acizi biliari, colesterol, fosfolipide, lecitină, proteine, peptide şi aminoacizi; formarea bilei canaliculare are loc prin secreția activă a unor compuşi organici şi anorganici osmotic activi, urmată de difuziunea pasivă a apei în flux osmotic.

2. Ulterior, fluxul biliar este dirijat către *ductele biliare terminale* din septurile interlobulare, apoi către ducte biliare progresiv mai mari până la nivelul *ductelor hepatice drept şi stâng* şi *căii biliare comune.* Pe acest parcurs, bila primară este îmbogățită cu secreția epiteliului biliar, bogată în apă şi electroliți anorganici (sodiu, ion bicarbonic, potasiu, clor). Această a doua componentă a secreției biliare poate creşte volumul biliar cu până la 100%. Componenta ductală a bilei este stimulată de *secretină* şi are ca rezultat o bilă bogată în bicarbonat, ce participă la neutralizarea acidului clorhidric eliberat în duoden.

DEPOZITAREA ŞI CONCENTRAREA SECREȚIEI BILIARE ÎN COLECIST

Bila, secretată continuu de hepatocite, este eliberată direct în duoden pentru a servi la digestia şi absorbția lipidelor (în timpul prânzurilor) sau este depozitată în vezicula biliară (în perioadele interdigestive). Volumul colecistului nu depăşeşte 30–60 ml. Cu toate acestea, o cantitate mare de bilă (aproximativ 450–500 ml) poate fi depozitată în colecist prin absorbția continuă a apei şi electroliților (cu excepția calciului) [6]. Absorbția veziculară este inițiată de transportul activ al ionului de sodiu, urmată de clor, apă şi alți constituenți difuzibili. Toți ceilalți constituenți din bilă (sărurile biliare, colesterolul, lecitina, bilirubina) nu pot fi absorbite de către epiteliul biliar şi sunt concentrate în colestist de 5–20 de ori.

COMPOZIȚIA BILEI

Bila hepatică este alcătuită din anioni organici (acizi biliari şi bilirubina), lipide (colesterol, lecitină), proteine, peptide şi aminoacizi (glutation, glutamat, aspartat, glicină) şi electroliți anorganici (sodiu, potasiu, clor, bicarbonat, calciu, magneziu). Aproximativ 50% din substanțele conținute în bilă sunt reprezentate de acizii biliari. *Acizii biliari primari* (acidul colic şi chenodeoxicolic) sunt sintetizați în ficat din colesterol. *Acizii biliari secundari* (deoxicolic, litocolic, ursodeoxicolic) iau naştere din acizii biliari primari în intestin, sub acțiunea enzimelor bacteriene. Acizii biliari sunt alcătuiți dintr-un inel sterolic hidrofob şi o porțiune alifatică hidrofilă ce permite formarea de micelii mixte cu produşii de digestie lipidică. Aceste micelii biliare mențin în soluție şi alți compuşi precum colesterolul şi fosfolipidele. În condiții fiziologice, acidul ursodeoxicolic reprezintă mai puțin de *3% din totalul acizilor biliari* secretați în ficat. Este un acid biliar puternic hidrofilic, protejează împotriva injuriei biliare şi hepatocitare determinate de acizii biliari hidrofobi şi alte toxine hepatice, stimulează secreția biliară şi inhibă reabsorbția acizilor biliari endogeni de la nivel intestinal, astfel încât, în tratamentul de lungă durată, devine acidul biliar dominant în ser şi secreția biliară.

ELIBERAREA SECREȚIEI BILIARE DIN COLECIST

Prânzurile, îndeosebi cele bogate în grăsimi, determină golirea colecistului la aproximativ 30 de

minute postprandial. Golirea colecistului se produce prin contracția peretelui colecistic şi relaxarea simultană a sfincterului Oddi. Stimulul pentru golirea colecistului este *colecistokinina,* hormon secretat de mucoasa duodenală şi eliberarea de *acetilcolină* de la nivelul filetelor nervoase vagale.

ROLUL SĂRURILOR BILIARE ÎN DIGESTIA ŞI ABSORBȚIA LIPIDELOR

Hepatocitele sintetizează 0,6 g de acizi biliari zilnic, dar capacitatea maximă de sinteză poate atinge 4–6 g/zi. Precursorul acizilor biliari este colesterolul, provenit din dietă sau din sinteza hepatică. Acidul colic şi chenodeoxicolic se conjugă cu glicina şi taurina dând naştere acizilor biliari glico- şi tauro-conjugați care se secretă în bilă.

În lumenul intestinal, sărurile biliare au două acțiuni importante.

1. Prima dintre acestea este *acțiunea de detergent* sau de *emulsionare* a lipidelor mari alimentare în globule mici, cu scopul de a permite accesul rapid al enzimelor lipolitice (îndeosebi al lipazei pancreatice) la aceste substraturi.

2. Cea de a doua acțiune este *procesul de micelizare* a acizilor graşi, monogliceridelor, colesterolului şi altor produşi de digestie lipidică din tractul intestinal. Sărurile biliare formează cu acestea complexe numite *micelii,* solubile în chimul intestinal datorită polarizării electrice a sărurilor biliare. Sub această formă, produşii de digestie lipidică sunt transportați la nivelul mucoasei intestinale, unde sunt absorbiți. În absența sărurilor biliare, 40% din lipidele ingerate se pierd în fecale determinând malabsorbția lipidelor şi vitaminelor liposolubile (manifestată prin diaree, steatoree, semne şi simptome sugerând deficitul vitaminelor A, D, K, E).

Peste 90% din sărurile biliare din intestin sunt reabsorbite în sânge prin *difuzie* (în porțiunea inițială) sau *transport activ* (la nivelul ileonului terminal), intră în circulația portă şi ajung la ficat, unde sunt extrase practic în totalitate din circulație la prima trecere prin sinusoidul hepatic *(circuitul hepato-entero-hepatic al sărurilor biliare).*

METABOLISMUL ŞI TRANSPORTUL BILIRUBINEI

Producerea bilirubinei

La adult, cantitatea de bilirubină produsă zilnic variază între 250 şi 350 mg (4 mg/kg corp) [23]. Ea provine din sursă eritrocitară (eritrocite senescente, fagocitate de celulele sistemului reticulo-endotelial) şi non-eritrocitară (catabolismul hemoproteinelor non-hemoglobinice). Hemul din hemoglobină reprezintă sursa majoră de bilirubină la om (70–80%), catabolismul hemoproteinelor non-hemoglobinice produce 20–30%, în timp ce alte surse, ca eritropoeza ineficientă, hemoliza intravasculară şi degradarea mioglobinei, au o contribuție minoră (~3%) la producția de bilirubină la om [24].

Prima etapă în sinteza bilirubinei este oxidarea hemului cu eliberarea fierului şi producerea de *biliverdină*, proces ce are loc la nivelul sistemului reticulo-endotelial şi este guvernat de hemoxigenază, enzimă localizată la nivelul reticulului endoplasmic. Biliverdina este apoi rapid şi în totalitate redusă la *bilirubină* de către biliverdin-reductază [25].

Transportul sanguin al bilirubinei

Bilirubina este un pigment galben, cu structură tetrapirolică, insolubil în apă. Ca urmare, bilirubina este transportată în ser legată de albumine, numai o mică proporție circulând liber ca bilirubină neconjugată. O serie de medicamente ce competiționează cu bilirubina pentru situsurile de legare cu albuminele serice pot determina creşterea concentrației bilirubinei libere în ser (sulfonamide, antiinflamatoare). Concentrația bilirubinei în ser este de aproximativ 1 mg/dl, 95% din aceasta fiind bilirubină neconjugată şi numai 5% bilirubină conjugată [26]. Nivelul bilirubinei este mai mare la bărbați datorită unei rate mai mici de producere a bilirubinei şi unei conjugări mai eficiente la femei.

Transportul hepatocitar al bilirubinei

La nivel hepatic, complexul albumină-bilirubină traversează endoteliul fenestrat al sinusoidelor hepatice după care disociază, eliberând albumina în spațiul intravascular şi bilirubina în proximitatea hepatocitelor. Un

mecanism transportor specific localizat la nivelul membranei bazolaterale hepatocitare asigură transportul intracelular al bilirubinei. În hepatocit, bilirubina este legată de *proteinele Y* şi *Z* al căror rol este de a împiedica refluxul acesteia înapoi, în sinusoidele hepatice [27]. Proteina Y este cunoscută şi sub numele de ligandină sau glutation S-acetil-transferaza B [28].

Conjugarea bilirubinei

Conjugarea bilirubinei are ca scop transformarea acesteia într-un compus hidrosolubil, ce poate fi excretat din hepatocit în canaliculii biliari. Bilirubina este conjugată cu acid glucuronic ca mono- şi diglucuronid sub acţiunea enzimei *uridin difosfo-glucuroniltransferaza* (UDPGT) [8, 29]. Bila normală conţine diglucuronid în proporţie de 70–90% şi mici cantităţi de monoglucuronid (5–25%). Deşi UDPGT se prezintă sub forma a mai multe izoenzime, conjugarea bilirubinei este asigurată exclusiv de UDPGT-1A1 codificată de subfamilia de gene UDPGT-1 situată pe cromozomul 2 [30]. O serie de alţi compuşi pot competiţiona cu bilirubina pentru glucuronidare la nivelul UDPGT: testosteronul, estradiolul, 1, 25-dihidroxi vitamina D3, hormonii tiroidieni, catecolaminele, digoxinul, propranololul.

Excreţia bilirubinei conjugate în bilă

Bilirubina conjugată este transportată activ în canaliculii biliari, împotriva unui gradient de concentraţie, prin intermediul unui transportor ATP-dependent unidirecţional cunoscut sub numele de *transportor canalicular multispecific al anionilor organici* (cMOAT) [31]. Acest mecanism este absent la pacienţii cu sindrom Dubin-Johnson. În cazul pacienţilor cu disfuncţie hepatocelulară, excreţia bilirubinei conjugate în bilă este perturbată mai mult decât conjugarea. Ca urmare, bilirubina conjugată se acumulează intracelular de unde regurgitează în sinusoidele hepatice şi circulaţia sistemică.

Transportul, metabolismul şi excreţia renală a bilirubinei

Absorbţia bilirubinei conjugate la nivelul veziculei biliare şi intestinului este neglijabilă datorită caracterului său hidrosolubil şi greutăţii moleculare mari [32]. De aceea, după ce este excretată biliar, bilirubina conjugată tranzitează intestinul fără a fi absorbită sau a suferi modificări metabolice importante. Prin urmare, la adult, bilirubina conjugată nu intră în circuitul entero-hepatic [33]. La nivelul ileonului distal şi colonului, bilirubina conjugată este iniţial hidrolizată la bilirubina neconjugată (deconjugată) de către β-glucuronidazele bacteriene, apoi redusă la o serie de compuşi tetrapirolici incolori denumiţi generic urobilinogen [34, 35]. Numai aproximativ 20% din producţia zilnică de urobilinogen este reabsorbită în intestinul distal şi colon şi ajunge în circulaţia sistemică de unde aproximativ 90% intră în circuitul entero-hepatic fiind prompt re-excretată în bilă [36, 37], iar 10% este excretată renal (aproximativ 2% din producţia zilnică de urobilinogen) [38]. Prin urmare, din cele 250–350 mg de pigment biliar produse zilnic, cea mai mare parte este eliminată prin fecale, doar o mică proporţie (aproximativ 4 mg/zi) fiind excretată renal.

Determinarea urobilinogenului urinar poate fi utilă pentru evaluarea sindromului icteric. La pacienţii cu hemoliză (supraproducţie de bilirubină), hemoragie digestivă sau insuficienţă hepatică (îndepărtarea ineficientă a urobilinogenului din sânge), urobilinogenul urinar este crescut. În icterul obstructiv însă, caracterizat prin întreruperea circuitului entero-hepatic, urobilinogenul urinar este absent. Urobilinogenul rămas în lumenul colonic este oxidat spontan la urobilină şi o serie de alţi compuşi printre care şi stercobilina, pigmentul care conferă culoarea brună a fecalelor. Bilirubina nu este detectată în fecale în mod uzual, cu excepţia situaţiilor în care flora intestinală este afectată (antibioterapie). Absenţa florei bacteriene intestinale sau inhibiţia ei prin antibioterapie orală diminuă formarea de urobilinogen.

BIBLIOGRAFIE

1. Gumucio JJ. Functional organization of the liver. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes H, eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press 1999: 437-445.
2. Guyton AC, Hall JE. The liver as an organ. In: Guyton AC, Hall JE, eds. Textbook of medical physiology. Philadelphia: WB Saunders Co 2000: 883-888.

3. Luxon BA. Anatomy and physiology of the liver and biliary tree. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. Liver Disease: Diagnosis and Management. New York: Churchill Livingstone 2000: 47-75.
4. Wanless IR. Physioanatomic considerations. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wlkins 2007: 181-213.
5. Wisse E, Braet F, Luo D, Vermijlen D, Eddouks M, Empsen C, Spapen H, De Zanger RB. Sinusoidal liver cells. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes H, eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press 1999: 33-49.
6. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and energy metabolism. In: Feldman M, FriedmanLS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease:Pathophysiology/Diagnosis/Management. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006: 1551-1573.
7. Toth CA, Thomas P. Liver endocytosis and Kupffer cells. Hepatology 1992; 16: 255-261.
8. Smedsrod B, De Bleser PJ, Braet F, *et al*. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. Gut 1994; 35: 1509-1512.
9. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, *et al*. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Sem Liver Disease 2001; 21: 351-372.
10. Hui AY, Friedman SL. Molecular basis of hepatic fibrosis. Expert Rev Mol Med 2003; 14: 1-34.
11. Benyon RC, Arthur MJP. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. Sem Liver Disease 2001; 21: 373-384.
12. Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. Sem Liver Disease 2001; 21: 337-350.
13. Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. Sem Liver Disease 2001; 21: 397-416.
14. Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. Immunol Rev 2000; 174: 5-13.
15. Wisse E, Luo D, Vermijlen D, *et al*. On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cells. Semin Liver Dis 1997: 17: 265-271.
16. Bosch J, Dámico G, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and non-surgical management. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007: 419-484.
17. Sherlock S, Dooley J. The portal venous system and portal hypertension. In: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of liver and biliary system. Oxford: Blackwell Publishing 2002: 147-186.
18. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P, *et al*. Diagnosis of portal hypertension: How and when. In: De Franchis R, ed. Portal hypertension III. Oxford: Blackwell Science Ltd 2001: 36-64.
19. Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver. Ann Rev Nutr 1999; 19: 379.
20. McGarry JD, Kuwajima M, Newgard CB, *et al*. From dietary glucose to liver glycogen: The full circle round. Ann Rev Nutr 1987; 7: 51.
21. Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1995; 103: 63.
22. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, *et al*. Serum lipid and lipoprotein pattern in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. Arch Intern Med 1997; 157: 792-797.
23. Crawford JM. Bilirubin metabolism and the pathophysiology of jaundice. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's Diseases of the Liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003: 168-220.
24. Keene WR, Jandl JH. The sites of hemoglobin catabolism. Blood 1965; 26: 705-715.
25. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 61: 748-755.
26. Sieg A, König R, Ullrich D, *et al*. Subfractionation of serum bilirubins by alkaline methanolysis and thin-layer chromatography. An aid in the differential diagnosis of icteric diseases. J Hepatol 1990; 11: 159-167.
27. Levi AG, Gatmaitan Z, Arias IM. Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophtalein, and other anions. J Clin Invest 1969; 48: 2156.
28. Bhargava MM, Arias IM. Ligandin. Trends Biochem Sci 1981; 6: 131-138.
29. Blanckaert N, Fevery J, Heirwegh KPM, *et al*. Characterization of the major diazo-positive pigments in bile of homozigous Gunn rats. Biochem J 1977; 164: 237-244.
30. Iyanagi T, Emi Y, Ikushiro S. Biochemical and molecular aspectsof genetic disorders of bilirubin metabolism. Biochem Biophys Acta 1998; 1407: 173-182.
31. Keppler D, Konig J, Nies AT. Conjugate export pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family in the liver. In: Arias IM, Boyer JL, Chisari FV, et al, eds. The liver: biology and pathobiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 373-382.
32. Lester R, Schimid R. Intestinal absorbtion of bile pigments. II. Bilirubin absorbtion in man. N Engl J Med 1963; 269: 178-187.
33. Soloway RD. The increasingly complex molecular life cycle of bilirubin. Gastroenterology 1996; 110: 2013-2022.
34. Billing BH. Intestinal and renal metabolism of bilirubin including enterohepatic circulation. In: Ostrow JD, ed. Bile pigments and jaundice: molecular, metabolic, and clinical aspects. New York: Marcel Decker Inc. 1986: 255-275.
35. Kotal P, Fevery J. Urobilinogen-I is a majorderivative of bilirubin in bile of homozygous Gunn rats. Biochem J 1990; 268: 181-190.
36. Lester R, Schmid R. Intestinal absorbtion of bile pigments. III. The enterohepatic circulation of urobilinogen in the rat. J Clin Invest 1965; 44: 620-634.
37. Lester R, Schumer W, Schmid R. Intestinal absorbtion of bile pigments. II. Urobilinogen absorbtion in man. N Engl J Med 1965; 272: 939-952.
38. Stoll MS. Formation, metabolism, and properties of pyrrole compounds appearing in the gut. In: Heirwegh KPM, Brown SB, eds. Bilirubin. Boca Raton, FL: CRC Press, 1982: 103-155.

C. IMAGISTICA FICATULUI

IOANA GABRIELA LUPESCU, MIRELA BOROŞ, ŞERBAN ALEXANDRU GEORGESCU

Explorarea ficatului beneficiază actualmente de o paletă de metode imagistice noninvazive: ecografia, metoda de prima intenție în screeningul leziunilor focale intrahepatice, computer- tomografia în mod spiral (CT cu rotație continuă *monoslice* şi *multislice*) şi imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

METODE RADIO-IMAGISTICE DE EVALUARE A FICATULUI

RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ SIMPLĂ

Permite o apreciere aproximativă a dimensiunilor ficatului şi a modificărilor de contur precum şi evidențierea în aria de proiecție hepatică a anomaliilor de tip [1]:

1. calcificări: litiază de cai biliare intrahepatice, chist hidatic calcificat (fig. 51.11), intratumorale etc;
2. transparențe gazoase: aerobilie, aeroportie;
3. imagini hidroaerice: abcese intrahepatice (fig. 51.12), cavități intrahepatice infectate.

Figura 51.11. Radiografie centrată la nivelul hipocondrului drept. Chist hidatic calcificat: opacitate rotund ovalară calcificată periferic si parcelar pe întreaga suprafață.

ECOGRAFIA

Reprezintă metoda diagnostică de primă intenție în patologia hepatică. Ecografia clasică completată de Duplex-Doppler, color-Doppler, *power*-Doppler şi utilizarea sistemului „armonic" (THI – *tissue harmonic imaging*) aduce un cumul de informații [2–4]. Un bilanț ecografic corect poate tranşa diagnosticul sau poate orienta pacientul spre o altă metodă diagnostică. Pentru explorarea ecografică a ficatului nu este necesară o pregătire prealabilă a pacientului. Se utilizează transductori de 3,5–5 MHz, iar pentru vizualizarea regiunilor superficiale sonde liniare de 5–7 MHz. Examinarea trebuie să fie sistematică, în toate planurile de secțiune, inclusiv în incidențe oblice cu pacientul în decubit dorsal şi decubit lateral stâng, respectiv lateral drept, utilizând manevre respiratorii pentru a pune în evidență zonele dificil explorabile (segmentele superioare şi posterioare, raportul cu diafragmul). Ecografia permite o evaluare morfologică hepatică completă – dimensiuni, contururi şi o împărțire a ficatului în lobi şi segmente utilizând repartiția venelor hepatice (fig. 51.13) şi a ramurilor portale [5].

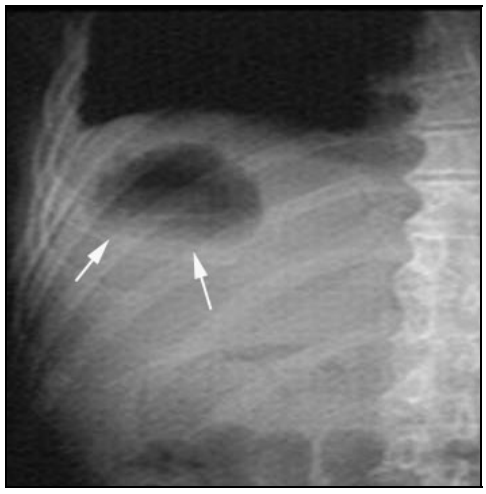


Figura 51.12. Radiografie centrată la nivelul hipocondrului drept. Cavitate infectată intrahepatică. Imagine mixtă, cu conținut aeric (hipertransparent) delimitat caudal de un nivel orizontal de tip hidroaeric.

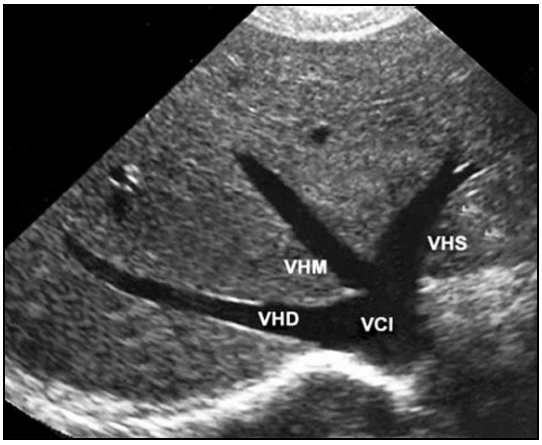


Figura 51.13. Ecografie hepatică.Plan axial oblic la nivelul abuşării venelor hepatice în vena cavă inferioară (VCI).

Ecografic pot fi evidenţiate atât modificările parenchimatoase focalizate cât şi cele difuze (steatoza hepatică, ciroza). **Examinarea Doppler** a structurilor arteriale şi venoase (fig. 51.14) este indispensabilă în diagnosticul şi urmărirea unor afecţiuni ca hipertensiunea portală, sindrom Budd-Chiari sau în monitorizarea transplantului hepatic [8]. Se obţin date despre viteza şi debitul de circulaţie, tipul spectral, indicii de rezistenţă şi pulsatilitate etc. **Angio-power Doppler** oferă posibilitatea evaluării vascularizaţiei intratumorale [6].

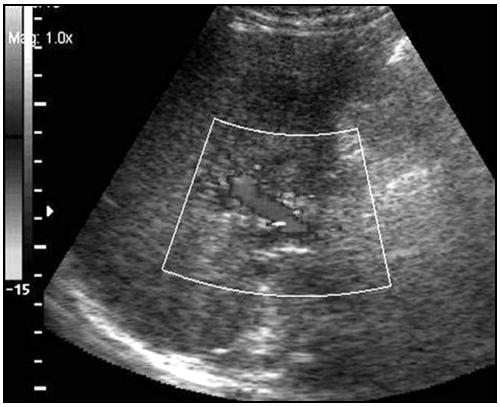


Figura 51.14. Ecografie Doppler. Aspect normal al venei porte drepte.

Utilizarea substanţelor de contrast în ecografie (Levovist, Sonovue) şi a **modului THI** (*Tissue Harmonic Imaging*) permite o mai bună evidenţiere a leziunilor hepatice focalizate (fig. 51.15) şi o evaluare a tipului lor de vascularizaţie [7]. Ecografia este frecvent utilizată ca metodă de ghidaj pentru puncţia citologică, respectiv pentru biopsia hepatică. De asemenea, tratamentul percutanat al unor leziuni tumorale prin alcoolizare sau radiofrecvenţă se poate face ecoghidat. În ciuda performanţelor de necontestat şi a progreselor metodei, trebuie însă să ţinem întotdeauna cont de faptul că ecografia prezintă cert câteva limite care ţin atât de condiţiile tehnice (aparat, transductori), experienţa operatorului şi morfotipul pacientului.

Figura 51.15. Power-Doppler evaluare dinamică postinjectare de Levovist. Masă tumorală hepatică cu vase de neoformaţie intratumorale şi flash vascular, aspect sugestiv pentru hepatocarcinom.

EXAMINAREA COMPUTER-TOMOGRAFICĂ

Computer tomografia (CT) reprezintă la ora actuală cea mai curentă şi mai completă metodă de explorare hepatică. Odată cu progresele înregistrate

în ce priveşte achiziţia (CT spiral, *multi-slice*) şi timpului de reconstrucţie precum şi prelucrarea de imagine (achiziţii multiplanare şi 3D) practic întreaga patologie hepatică este complet acoperită [9, 10]. Explorarea ficatului presupune o achiziţie in mod spiral după administrarea de substanţă de contrast iodat nonionic în bolus dinamic. O primă spirală de achiziţie – în fază arterială (la 20–30 sec. interval liber) face un bilanţ al structurilor arteriale şi al leziunilor parenchimatoase cu vascularizaţie precoce: hiperplazie nodulară focală (fig. 51.16), hepatocarcinom, metastaze hipervascularizate. O a doua achiziţie spirală este efectuată la 50–70 de secunde de la debutul injectării, în faza portală şi permite aprecierea circulaţiei portale şi a venelor hepatice, precum şi caracterizarea şi detecţia leziunilor cu vascularizaţie tardivă – majoritatea tumorilor maligne primare şi secundare. Achiziţia CT tardivă la 3–5 minute de la debutul injectării, faza parenchimatoasă, poate aduce informaţii diagnostice suplimentare (de exemplu, în diagnosticul diferenţial dintre hemangioame şi metastazele hipervascularizate). Evaluarea în mod spiral cu contrast iodat nonionic i.v. şi reconstrucţii 3D permit un bilanţ complet lezional şi un *mapping* vascular cu variante anatomice şi segmentaţie hepatică exacte, precum şi o evaluare volumetrică a parenchimului hepatic. Aceste elemente permit elaborarea unui adevărat plan chirurgical virtual, cu evaluarea planurilor de rezecţie chirurgicală şi aprecierea volumului hepatic restant, fiind deosebit de importante în chirurgia hepatică modernă şi indispensabile transplantului hepatic cu donor viu.

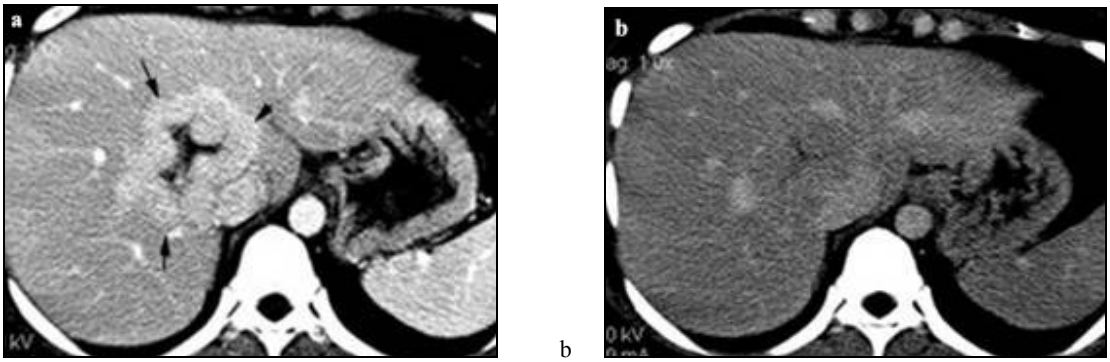


Figura 51.16. Computer tomografie cu contrast i.v. în fază arterială (a) şi timp venos (b): masă tumorală cu cicatrice centrală, iodofilă precoce, izocaptantă în timp venos, aspect sugestiv pentru hiperplazie focală.

IMAGISTICA PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ (IRM)

Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) reprezintă o metodă de diagnostic imagistic total neinvaziv, în plină dezvoltare [11–13]. Locul şi principalele indicaţii IRM în patologia ficatului, căilor biliare şi pancreasului, sunt în continuă modelare şi extensie fiind actualmente în competiţie cu computer-tomografia multislice.

IRM permite un bilanţ şi o caracterizare corectă a leziunilor hepatice difuze şi focalizate prin utilizarea de secvenţe adaptate patologiei studiate şi injectarea de contrast cu specificitate celulară (contrast specific hepatocitului sau celulelor Kupffer (fig. 51.17) În caracterizarea proceselor focalizate intrahepatice, IRM prezintă o acurateţe egală sau chiar superioară ecografiei intraoperatorii [13, 14]. În patologia arborelui biliar intra- şi extrahepatic, colangiopancreatografia-MR permite o cartografiere a variantelor anatomice şi o încadrare corectă a leziunilor focalizate benigne (fig. 51.18) şi maligne ce afectează căile biliare intrahepatice (CBIH) sau extrahepatice (CBEH). Patologia de tip vascular ce interesează artera hepatică, sistemul port şi venele hepatice împreună cu vena cavă inferioară sunt explorate în condiţii optime şi cu acurateţe prin angio-RM 3D (fig. 51.19).

AGENŢII DE CONTRAST UTILIZAŢI ÎN EXPLORAREA FICATULUI

Agenţii de contrast extracelulari

Prototipul acestei clase este reprezentat de chelaţii de gadolinium. Gd-DTPA (*Gadopen-*

tetate, *Magnevist* – Bayer Schering, Berlin, Germania) a fost primul agent de contrast paramagnetic introdus. Doza de injectare variază între 0,1 şi 0,3 µmol/kg corp. Cinetica şi mecanismul de acţiune a chelaţilor de gadolinium sunt identice cu cele ale produşilor de contrat iodaţi utilizaţi în computertomografie, angiografie sau urografie.

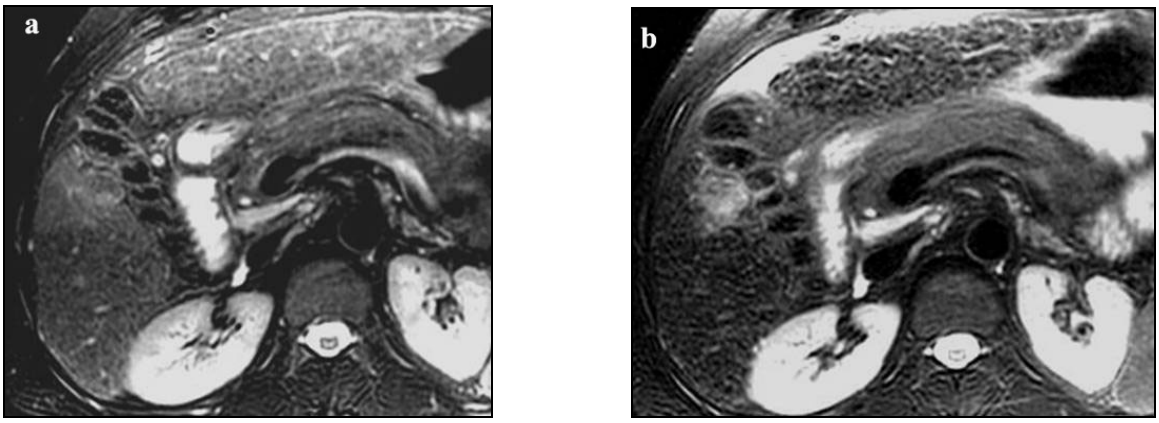


Figura 51.17. Imagistică prin rezonanţă magnetică, în ponderaţie T2, achiziţie nativă (a) şi post-Resovist (b): nodul cu caractere tumorale localizat în segmentul V hepatic.

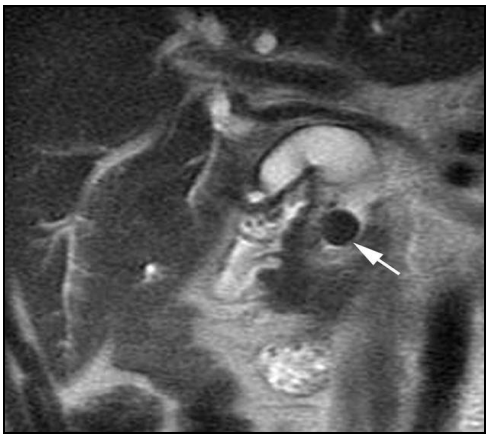


Figura 51.18. Colangio-RM, secvenţă ssFSE cu TE scurt. Obstrucţie biliară distală prin calcul inclavat în coledoc.

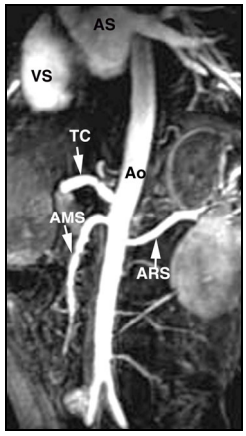


Figura 51.19. Angio-RM 3D. Reconstrucţie MIP incidenţă oblică la nivelul aortei abdominale şi emergenţelor arteriale: trunchi celiac, arteră mezenterică superioară.

Agenţii de contrast hepatici specifici intracelulari

Au fost dezvoltaţi pentru a îmbunătăţi caracterizarea leziunilor focale intrahepatice. Sunt utilizaţi în diferenţierea tumorilor cu originea hepatocelulară de cele cu originea non hepatocelulară. *MultiHance* (Gd-BOPTA, Bracco, Milano, Italia) se poate injecta în bolus comportându-se similar cu gadoliniumul în faza arterială, portală şi de echilibru. Doza de MultiHance este de 0,1 µmol/kg corp. 2–6% din MH este preluat de către hepatocite şi eliminat biliar, examinarea tardivă la 2 ore de la injectare arătând o creştere a semnalului parenchimului hepatic [15].

Agenţii de contrast specifici sistemului reticuloendotelial (SRE) sau superparamagnetici

Agenţii SRE conţin particule de oxid de fier-SIPO (*Small Iron Oxide Particle*). SIPO scurtează timpii de relaxare T1 şi T2, acumulându-se în celulele Kupffer din splină, ficat, ganglioni şi măduva osoasă. Tumorile maligne, în mod tipic, nu conţin astfel de celule, deci în ponderaţie T2,

apar în hipersemnal pe un fond de hiposemnal accentuat al parenchimului hepatic indemn. Tumorile cu un contingent mare de fagocite, cum sunt hiperplazia nodulară focală, adenomul, nodulul de regenerare sau carcinomul hepatocelular bine diferențiat se încarcă moderat cu acest contrast rezultând o scădere a semnalului intratumoral în ponderație T2. *Resovistul* este injectat în bolus în doză de 0,9 ml pentru o greutate cuprinsă între 35–60 kg şi de 1,4 ml pentru o greutate mai mare de 60 kg [15, 16].

Contraindicațiile explorării prin rezonanță magnetică

Toți pacienții ce au indicație de explorare IRM, înainte de fi examinați, sunt supuşi unui interogatoriu privind antecedentele personale traumatice sau chirurgicale. *Contraindicațiile absolute* ale examinării IRM sunt reprezentate de [15]:

- *pacemakeri* cardiaci;
- corpi străini feromagnetici: clipuri anevrismale; clipuri vasculare; corpi străini intraoculari; valve cardiace metalice; filtre cave; implante cohleare;
- obezii (peste 130 kg).

Sarcina nu este considerată o contraindicație absolută, până în prezent nefiind raportate efecte biologice negative asupra fetusului. Cu toate acestea este prudentă evitarea explorării IRM în primele trei luni de gestație. Alte *contraindicații relative* sunt:

- claustrofobii;
- pacienții intubați, ventilați.

ANGIOGRAFIA

Angiografia diagnostică a fost înlocuită în evaluarea patologiei hepatice în favoarea angiografiei-CT şi a angio-IRM rămânând însă foarte importantă angiografia terapeutică, ca una din metodele alternative de tratament al tumorilor hepatice şi tratamentul intervențional al anevrismelor sau al stenozelor vasculare. Utilizarea unor aparate cu substracție digitală permite obținerea unor imagini cu rezoluție mare şi vizualizarea de elemente de detaliu vascular chiar în cazul unor leziuni foarte mici.

Se utilizează tehnica Seldinger, cu abord femural. După realizarea unor secvențe de bilanț vascular cu vizualizarea arterei mezenterice superioare şi a returului venos mezenteric şi respectiv portal se cateterizează trunchiul celiac şi apoi selectiv artera hepatică şi ramurile sale (fig. 51.20). Tratamentul de chemoembolizare lipiodolată (CEL) constă în injectarea selectivă intraarterială de citostatic în combinație cu Lipiodol ultrafluid şi material emboligen rezorbabil sau permanent, în scopul de a obține o necroză cât mai importantă a leziunilor tumorale hepatice.

Figura 51.20. Angiografie abdominală. Injectare selectivă la nivelul trunchiului celiac: aspect normal al circulație arteriale intrahepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. W. Dahnert. Radiology review manual. Ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003: 657-741.
2. Regent D., Schmutz G., Genin G, Imagerie du foie, des voies biliares et du pancreas, Masson, 3-99, 1994.
3. Allison DJ, Standertskjold CG, The liver, biliary tract, pancreas and spleen, A global TextBook of Radiology, Nycomed, 1027-1042, 1995.
4. D. Robert, A Watkinson. The liver and spleen în D. Sutton. Textbook of Radiology and Imaging. Ed Elseiver Science, 2003: 737-785.
5. McGahan JP, Goldberg BB, Diagnostic Ultrasound, Lippincott-Raven, 1998.
6. Choi BI, Kim TK, Han JK, *et al*, Power versus conventional color Doppler sonography: Comparison in the depistion of vasculature in liver tumors – Radiology, 200:55-58, 1996.
7. Jakobsen JA, Ultrasound contrast agents: clinical applications, Eur. Radiol., 11: 1329-1337, 2001.
8. Ernst H, Hahn EG, Balzer T, *et al*, Color Doppler ultrasound of liver lesions: signal enhancement after

intravenous injection of the ultrasound contrast agent Levovist, J Clin Ultrasound, 24:31-35, 1996.
9. Kemmerer SR, Mortele KJ, Ros PR, CT scan of the liver, Radiol Clin North Am, 36-2:247-263, 1998.
10. Sandstede JJW, Tschammler A, Beer M, *et al*, Optimisation of automatic bolus tracking for timing of the arterial phase of helical liver CT - Eur. Radiol., 11: 1396-1400, 2001.
11. Van Hoe L, MR Imaging of the Abdomen: What we need to know - Syllabus, Bracco, Education in Diagn Imag, 56, 2001.
12. Bartolozzi C, Cioni D, Donati F, Lencioni R, Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation, Eur. Radiol., 11: 1374-1388, 2001.
13. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA. A practical approach clinical MR imaging. Ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1999:247-249.
14. Stark DD, Bradley WG. Magnetic Resonance Imaging. Ed. Mosby, 1999: 439-443.
15. I. Lupescu, D. Cuzino Resonaţă Magnetică Hepato-bilio-pancreatică.Ed Universitară, Carol Davila, 2003, 1-213.
16. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I. Lupescu, M. Boroş Explorarea imagistică. în Chirurgia ficatului, sub redacţia prof. dr. I. Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I , pag 211-270.

ANATOMIA SEGMENTARĂ A FICATULUI. DIMENSIUNI

VARIANTE DE NORMAL

ANATOMIA SEGMENTARĂ ŞI FUNCŢIONALĂ A FICATULUI

Se bazează pe distribuţia venelor hepatice [1]. Vena hepatică medie: împarte ficatul într-un lob drept şi unul stâng; linie imaginară trasată între vena cavă inferioară (VCI), patul colecistic şi peretele abdominal (fig. 51.21).Vena hepatică stângă: împarte lobul stâng (LS) într-un sector medial şi unul lateral. Vena hepatică dreaptă: împarte lobul drept (LD) hepatic într-un sector anterior şi unul posterior. Fiecare sector este împărţit printr-o linie ce trece prin porta dreaptă şi stângă într-un segment anterior şi altul posterior; segmentele sunt numerotate antiorar începând din dreptul VCI (fig. 51.22).

RAMURILE PORTALE INTRAHEPATICE

Porta dreaptă (PD) se împarte într-un ram anterior (RA) şi ram posterior (RP). Ramul anterior la rândul lui se divide într-un ram antero-superior şi un ram antero-inferior, iar cel posterior într-un ram postero-superior şi unul posteroinferior [2].

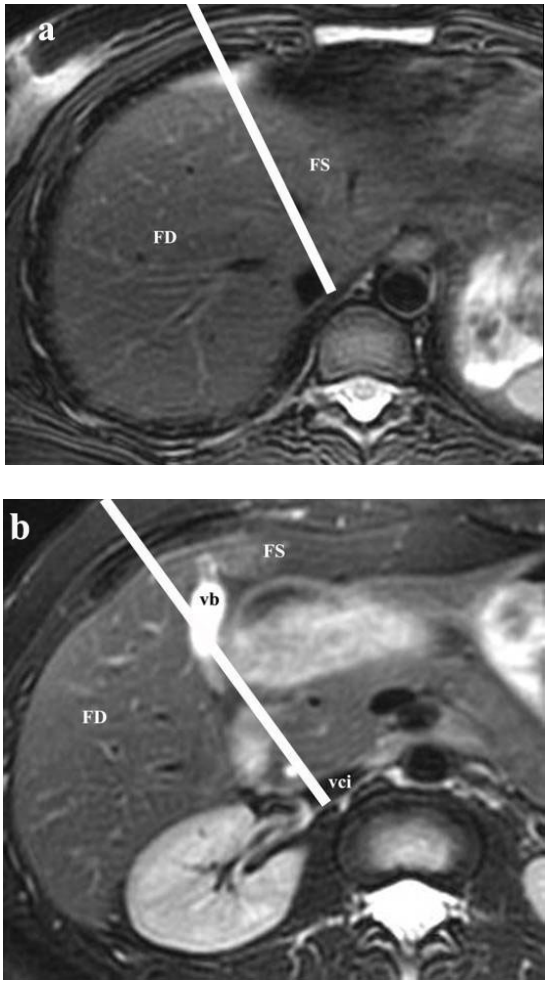


Figura 51.21. Plan axial T2 FSE. (a) Delimitarea limitei dintre ficatul drept (FD) şi cel stâng (FS) prin trasarea unui plan ce trece prin vena hepatică medie (vhm); (b) delimitarea ficatului drept (FD) de cel stâng (FS) printr-o linie ipotetică ce este trasată între vena cavă inferioară, vezicula biliară şi peretele abdominal anterolateral drept.

Porta stângă (PS) se divide într-un ram medial şi unul lateral (fig. 51.23).

VARIAŢII ALE RAMURILOR PORTALE INTRAHEPATICE

Cele mai frecvente variante anatomice întâlnite sunt reprezentate de: trifurcaţie portală (11% din cazuri), originea RP din TP (5% cazuri), originea RA din PS (4% din cazuri), absenţa RA, RP şi a PD.

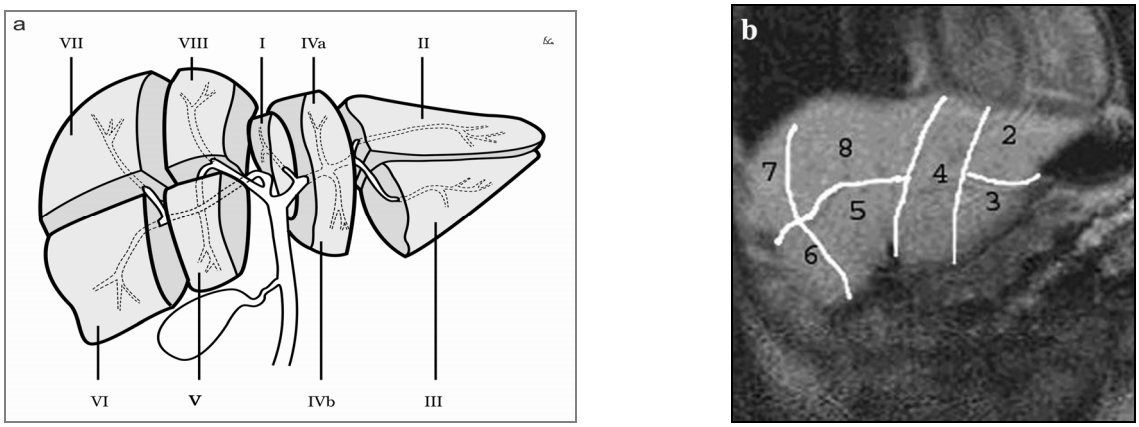


Figura 51.22. Plan coronal schema (a) şi T1(b). Delimitarea schematică a segmentelor hepatice în plan coronal.

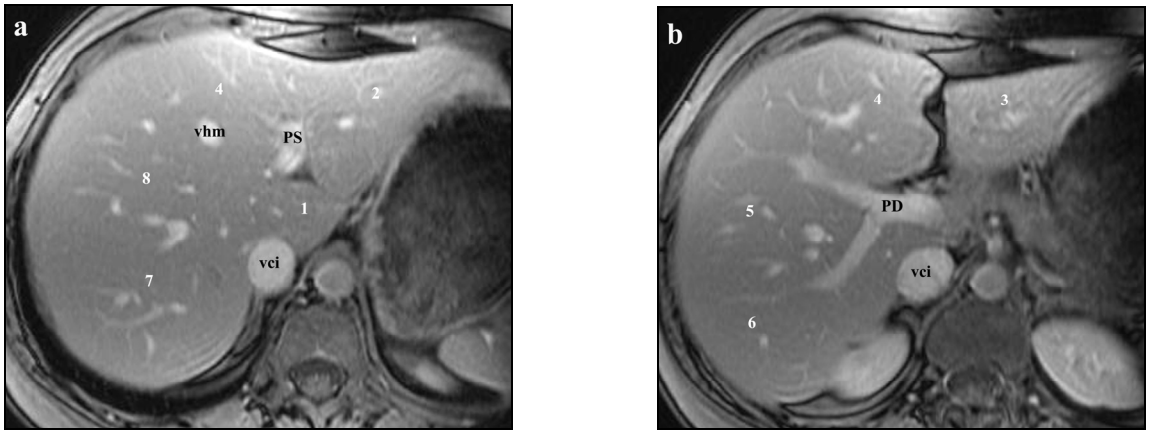


Figura 51.23. Plan axial T1 FSPGR postGd la nivelul proiecției portei stângi (PS). Se individualizează segmentele: 1, 2, 4, 7, 8 (a). Plan axial T1 FSPGR postGd la nivelul proiecției portei drepte (PD) şi trunchiului portal (TP). Se individualizează segmentele 5, 6, 4, 3 (b).

Diametrul axial al venei porte este de 8,5 mm la copii sub 10 ani. Între 10 şi 20 ani diametrul VP este de 10 mm. La adulți diametrul VP este de 13 mm.

Hemodinamica normală a venei porte. Velocitate VP este mai mare de 11 cm/ s. Index de congestie – 0,070±0,09.

ANATOMIA ARTEREI HEPATICE

Clasificarea Michels cuprinde 10 tipuri de variante anatomice. Tipul I (55% cazuri) este cel mai frecvent: trunchiul celiac (TC) se trifurcă în artera gastrică stângă, artera splenică, artera hepatică comună (AHC). AHC se divide în artera gastroduodenală şi AH proprie (fig. 51.24). AHP se divide în artera hepatică (AH) dreaptă şi stângă. Artera hepatică (AH) medie ce dă ramuri pentru lobul caudat are originea în AHD/ AHS/ AHP (10%c). *Artere hepatice aberante* sunt artere hepatice cu traiect între VCI şi VP (exemplu, arteră hepatică accesorie dreaptă/ înlocuirea trunchiului AH cu artera mezenterică superioară – AMS).

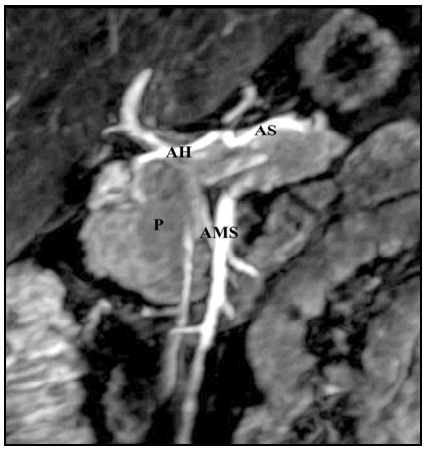


Figura 51.24. Coronal post-ARM Gd secțiune ce trece prin pancreas, artera hepatică, artera splenică (AS) şi artera mezenterică superioară.

În eco-Doppler *indexul de rezistivitate* în artera hepatică este de 0,60-0,64±0,06.

FISURILE HEPATICE

Sunt reprezentate de:
- Fisura ligamentului teres (fisura ombilicală) separă segmentul 3 de segmentul 4
- Fisura ligamentului venosum separă lobul caudat de LS hepatic
- Fisura pentru VB separă LD de LS hepatic
- Fisura transversă corespunde invaginației pediculului hepatic în ficat.
- Fisurile accesorii: fisura accesorie inferioară.

DIMENSIUNILE FICATULUI

La copii mici: LD hepatic nu trebuie să depăşească marginea inferioară dreaptă a grilajului costal cu mai mult de 1cm. La copii marginea inferioară a LD hepatic nu depăşeşte marginea inferioară dreaptă a grilajului costal. La adulți diametrul cranio-caudal pe linia medioclaviculară este mai mică de 13 cm.

VARIANTE DE NORMAL ALE FICATULUI

Lobul stâng în caschetă corespunde unei langhete de parenchim hepatic interpusă între conturul extern al splinei şi peretele toraco-abdominal lateral stang. Lobul Reidel reprezintă prelungire a segmentului VI a LD hepatic [4].

BIBLIOGRAFIE

1. W. Dahnert. Radiology review manual. Ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003: 657-741.
2. VanLeeuwen MS *et al*. Portal Venous and Segmental Anatomy of the Right Hemiliver: Obsevations Bason on Three-Dimensional Spiral CT Renderings. AJR, 2000; 163:1395-1404.
3. Schneck CD Part 1: The Liver: Embryology, Histology, Gross Anatomy, and Normal Imaging Anatomy of the Liver. Radiology of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Friedman and Dachman editors. Ed. Mosby. St Louis, 1994: 1-10.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL LEZIUNILOR HEPATICE FOCALE

Diagnosticul leziunilor focale hepatice se face prin mijloace imagistice neinvazive: ecografie, computertomografie (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Metodele sunt complementare şi permit avansarea unui diagnostic corect, bineînțeles în corelație cu datele clinice şi de laborator. În acest subcapitol vom prezenta patologia hepatică tumorală şi ficatul infecțios.

PATOLOGIA TUMORALĂ HEPATICĂ

Fiecare compartiment celular ce intră în alcătuirea ficatului poate fi la originea unor tumori benigne sau maligne.

TUMORI HEPATICE BENIGNE

Tumori hepatice benigne chistice

Chistul hepatic simplu

Eco: masă anecogenă cu contururi regulate, fără perete propriu vizibil; chisturile complicate (infectate sau hemoragice) pot prezenta septuri, depozite declive şi pereți ecogeni (fig. 51.25).

CT: imagini circumscrise de formă rotundă /ovalară, cu contur net față de parenchimul adiacent şi densitate fluidă (0–10 UH), omogenă, neiodofilă; dimensiuni: de la câțiva mm la 20 cm. Peretele chistului este frecvent invizibil (fig. 51.26).

IRM: chistul necomplicat apare sub forma unor leziuni înlocuitoare de spațiu net delimitate, cu semnal omogen, în izosemnal T1 şi T2 cu LCR (fig. 51.27). IRM este mai sensibilă decât CT în caracterizarea chisturilor hepatice de mici dimensiuni sau a celor cu conținut modificat [17, 18].

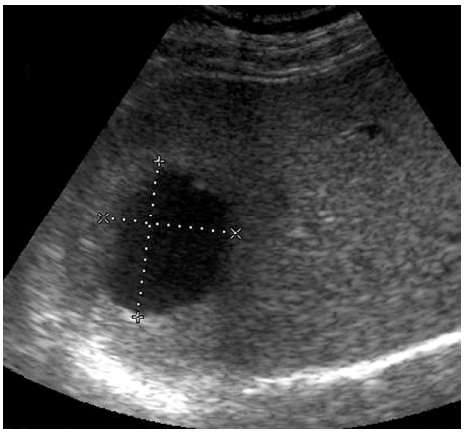


Figura 51.27. Chist hepatic. Evaluare ecografică. Leziune transonică, omogenă, net conturată intrahepatică.

Figura 51.26. Chist hepatic. Evaluare CT. Leziune, hipodensă, net conturată, omogenă cu densități fluide, localizata în segmentul IV hepatic.

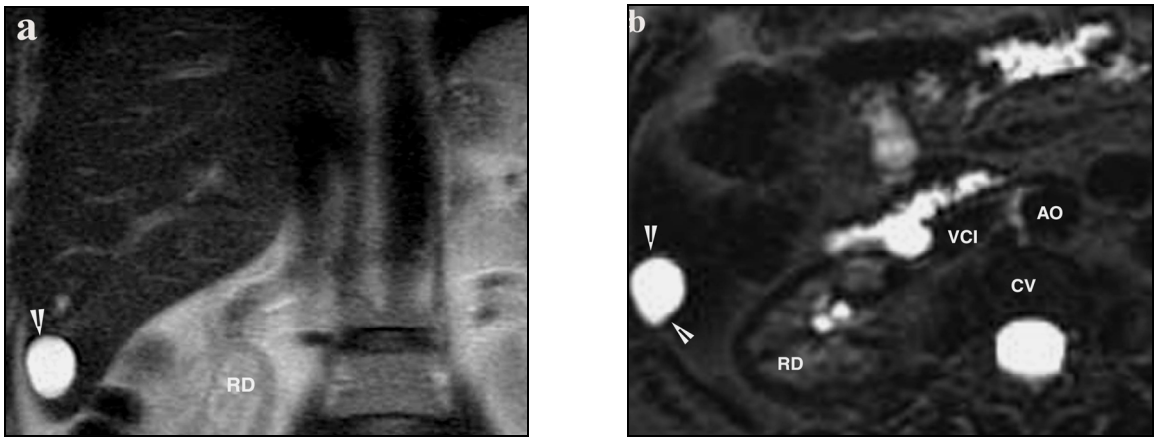


Figura 51.27. Chist biliar. Evaluare RM.
(a) T2 cu TE scurt şi T2 cu TE lung (b): leziune în hipersemnal T2, omogenă, net conturată, localizată în segmentul VI hepatic ce-şi amplifică semnalul în achiziția cu timp de ecou alungit.

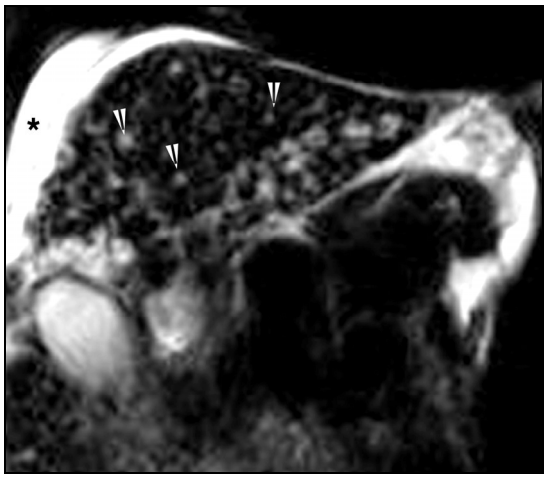


Figura 51.28. Microhamartoame biliare. Ascită. Evaluare RM în ponderație T2 cu TE lung. Multiple microchiste dispersate în întreg parenchimul hepatic.

Boala polichistică hepatică

În cazurile în care numărul chisturilor intrahepatice este mai mare de 10 trebuie să ne gândim la o boală de tip polichistic [4, 5]. *Eco* constituie explorarea de rutină. *CT*: Semiologia CT este superpozabilă peste aspectele CT descrise la chistul biliar. Se pot întâlni calcificări, secundare perturbării metabolismului vitamino-calcic. Se poate asocia hepatomegalie. *IRM*: Aspectul chisturilor necomplicate este identic cu cel al chistului biliar unic. Sângerarea intrachistică sau infecția duc la creşterea semnalului şi la aspectul heterogen intralezional.

Hamartoamele biliare

De regulă hamartoamele biliare (complexul von Meyenburg) sunt multiple şi cu dimensiuni mai mici de 1 cm (fig. 51.28). Sunt stabile ca aspect şi dimensiuni de-a lungul timpului.

Hamartomul mezenchimal

Eco: arii multiple chistice pe un fundal ecogen. *CT*: aspect variabil funcție de cantitatea de țesut stromal şi chistic; hemoragie rară; priză de contrast la nivelul structurilor tisulare. *IRM*: semnal variabil funcție de conținutul proteic al chisturilor şi zonele de fibroză; hiposemnal T1 şi T2 predomină la nivelul componentelor stromale.

Chistadenomul biliar

Eco: masă anecogenă/ hipoecogenă cu septuri ecogene în interior, delimitată de un perete gros ecogen (mimează chistul hidatic hepatic). *CT* se prezintă sub forma unei leziuni circumscrise cu pereți groşi, cu conținut fluid sau parafluid (mucinos/ gelatinos) ce conține în interior septuri ce delimitează multiple cavități chistice. Iodofilie prezentă la nivelul pereților şi septurilor. *IRM*: aspectul componentelor chistice variază funcție de cantitatea de proteine conținută.

Tumori hepatice benigne cu componenta solidă dominantă

Hemangiomul

Eco: hiperecogen omogen (hemangioamele mici); neomogen (hemangioamele mari – fig. 51.29); flux Doppler absent. *CT spontan*: leziunea este hipodensă omogenă (densitate apropiată de cea a sângelui circulant) – hemangioamele mici, heterogenă în hemangioamele mari.

CT cu contrast: hemangioamele mici (<1 cm) umplere rapidă completă. Hemangioamele peste 2 cm: priză de contrast intensă în periferie sub forma unor bulgări iodofili ce progresează spre centru; CT tardiv – umplerea totală a leziunii cu contrast cu persistența intralezională a contrastului. Hemangiomul cavernos: structura heterogenă; nu se încarcă complet cu contrast (fig. 51.28). *IRM*: acuratețe diagnostică (95%); hipo-/izosemnal T1, hipersemnal accentuat T2; hipersemnalul creşte odată cu creşterea timpului de ecou (TE); post-contrast comportare similară cu examinarea CT (fig. 51.29).

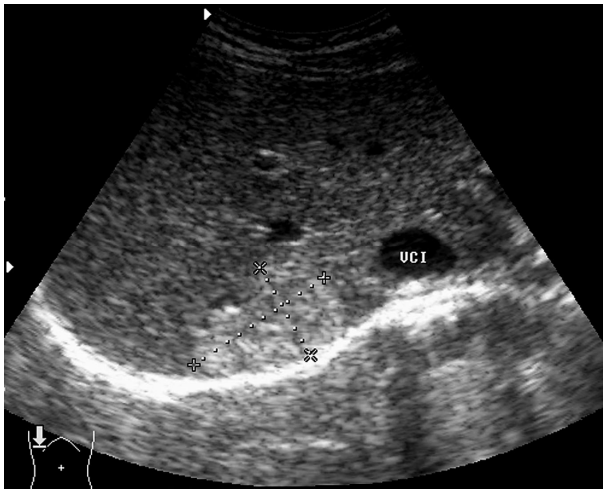


Figura 51.29. Hemangiom hepatic. Evaluare ecografică.
Leziune hiperecogenă relativ omogenă localizată în segmentul VII hepatic.

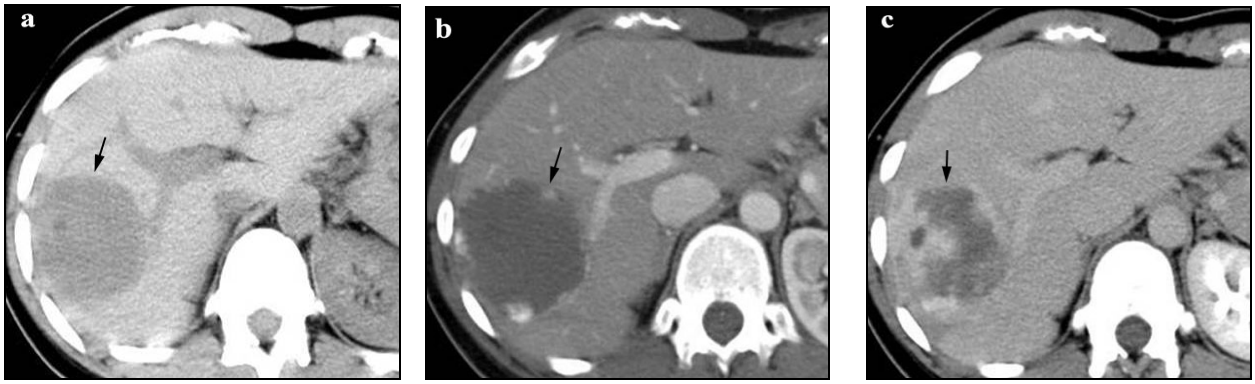


Figura 51.30. Hemangiom hepatic. Evaluare CT: (a) nativ, (b, c) post-contrast.
Masa hipodensă spontan cu încărcare centripetă şi persistența contrastului intralezional.

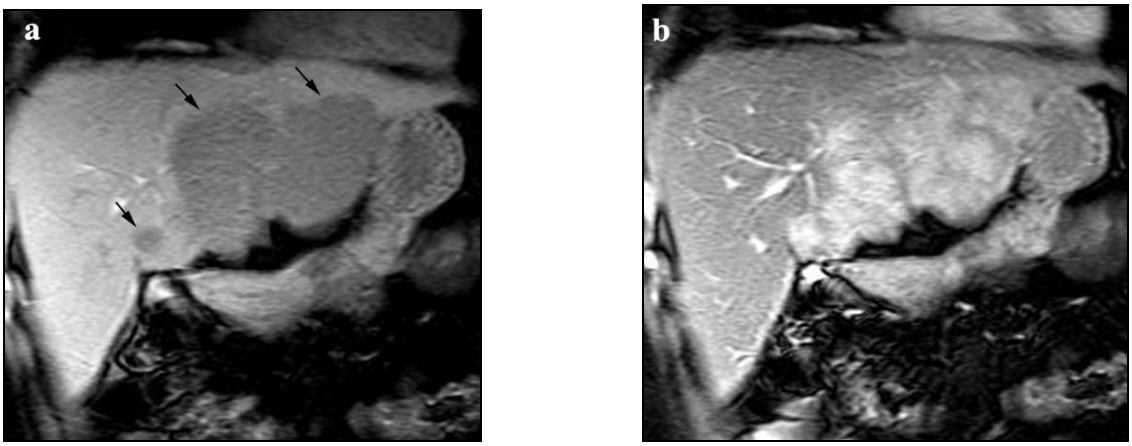


Figura 51.31. Hemangiom hepatic. Evaluare RM: (a) nativ, (b) postcontrast, în ponderație T1:
voluminoasă masă în hiposemnal T1, cu gadolinofilie progresivă centripetă şi persistența contrastului intratumoral.

Hiperplazia nodulară focală (HNF)

Cicatrice centrală stelată (20–30% cazuri); tumoră hipervascularizată; hemoragia intratumorală [8, 9] rară; calcificările foarte rare [10].

Eco: izo-/ hipo-/ hiperecogen (33%); cicatricea – hiperecogenă; deplasarea structurile vasculare adiacente. *Doppler*: structuri vasculare cu dispoziție radiară de la centru spre periferie conectate cu o arteră nutritivă dispusă central.

CT: izo-/ discret hipodensă sp; hipercaptantă în fază arterială, cu spălare în fază portală; cicatricea centrală hipodensă spontan, hipercaptantă tardiv (fig. 51.32).

IRM: izo-/ hiposemnal T1, discret hipersemnal T2; cicatricea mai bine evidențiabilă (hiposemnal T1, hipersemnnal T2); aceeaşi comportare la administrarea postinjectare de contrast paramagnetic. SPIO este captat de celulele Kupffer din HNF (fig. 51.33).

Adenomul hepatocelular

Tumori unice, voluminoase până la 30 cm; structură heterogenă (necroză, hemoragie). *Eco*: ecogenitate variabilă. *CT*: hipodensă spontan, hiperdensă (hemoragie intratumorală); hipercaptantă heterogen în fază precoce, hipocaptantă în fază tardivă.

IRM: heterogenă T1 şi T2; frecvent în hipersemnal T1 (grăsime / hemoragie); hipersemnal T2 (necroză, hemoragie); pseudocapsulă periferică care apare în hiposemnal T1. Utilizarea de contrast i.v. cu specificitate celulară (celule Kupffer) va determina scăderea intensității semnalului intratumoral prin continutul de celule Kupffer funcționale (fig. 51.34).

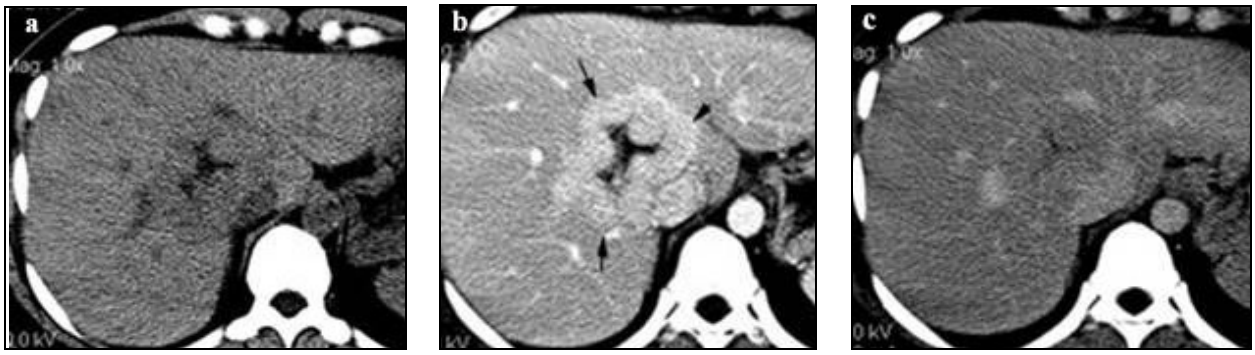


Figura 51.32. Hiperplazie nodulară focală. Evaluare CT (a) nativ, (b, c) postcontrast: masă hipodensă spontan cu cicatrice centrală, iodofilă periferic în timp arterial şi izocaptantă în timp venos.

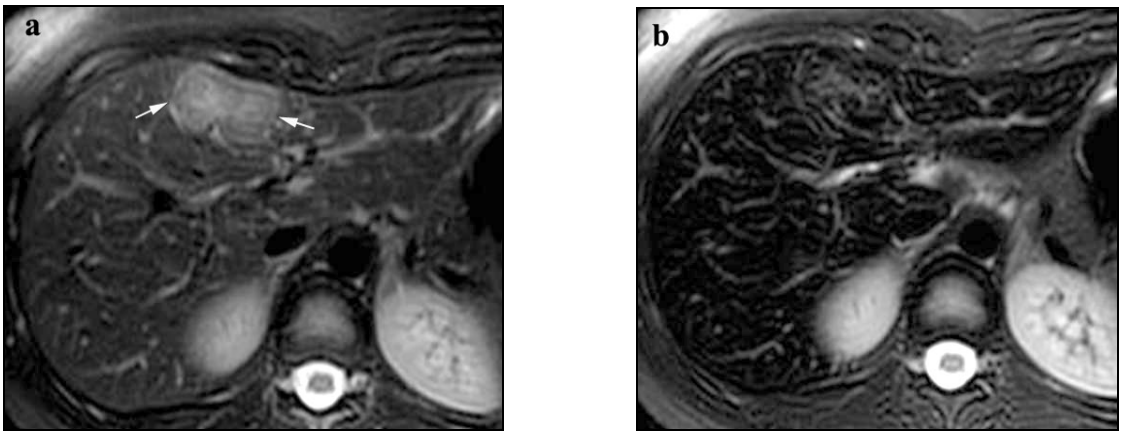


Figura 51.33. Hiperplazie nodulară focală. Evaluare RM în ponderație T2 (a) nativ (b) post-Resovist: masă în discret hipersemnal T2 cu cicatrice centrală, care captează contrastul specific celulelor Kupffer, devenind în izosemnal postcontrast cu parenchimul hepatic adiacent.

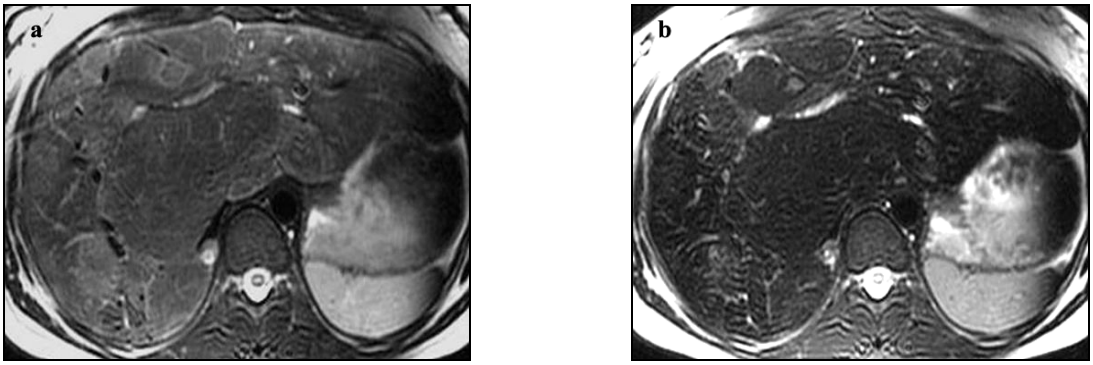


Figura 51.34. Adenoame hepatice multiple. Evaluare RM în ponderație T2 pre(a) şi post-Resovist (b): mase tumorale în izo-/ discret hipersemnal T2 nativ ce amprentează şi deviază structurile vasculare adiacente, ce se încarcă cu contrast specific celulelor Kupffer, similar parenchimului hepatic indemn.

Tumori hepatice benigne cu conținut lipomatos

Lipomul şi angiomiolipomul (AML)

Eco: hiperecogene, net delimitate cu atenuare posterioară (fig. 51.35) *CT:* insulele lipomatoase cu densități negative: –40 /–80 UH (fig. 51.36).

IRM. AML sunt în hipersemnal T1 şi T2. IRM cu supresie de grăsime sau secvențele *in phase/out of phase* evidențiază ştergerea semnalului în AML (fig. 51.37).

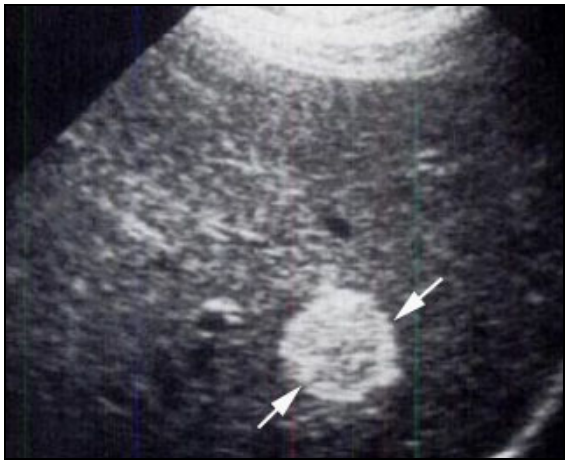


Figura 51.35. Lipom hepatic. Masă omogenă hepatică hiperecogenă.

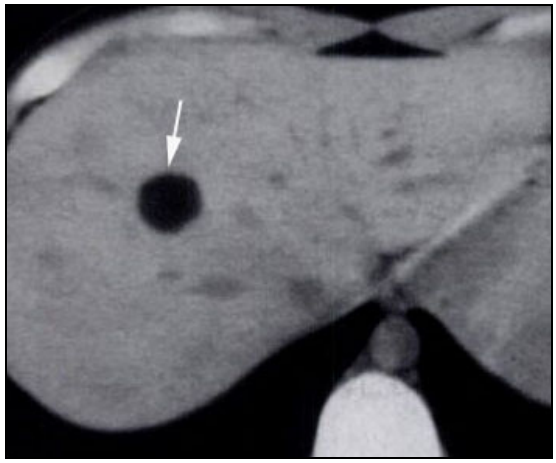


Figura 51.36. Lipom hepatic. Mică leziune, rotundă, net conturată, localizată în segmentul VIII, cu densități negative incluse.

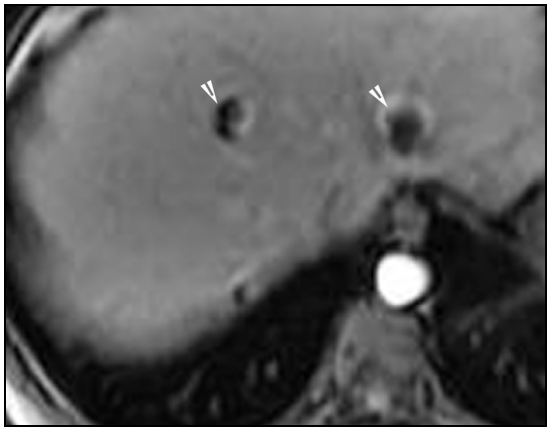


Figura 51.37. Lipoame hepatice. Evaluare RM cu secvențe dedicate leziunilor cu contingent lipomatos (T1 *out of phase*).

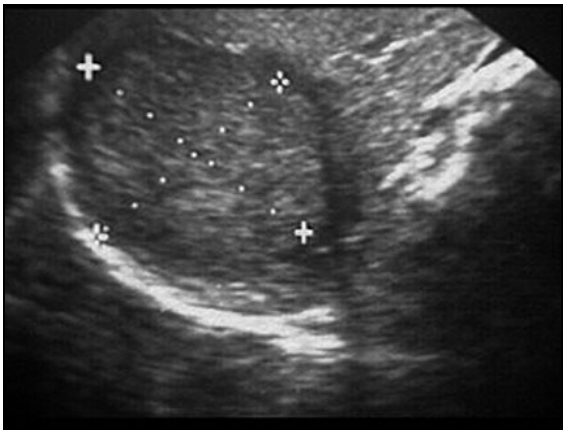


Figura 51.38. Hepatocarcinom. Evaluare ecografică. Masă hipoecogenă cu halou hipoecogen în periferie, compatibil cu o pseudocapsulă.

TUMORI HEPATICE MALIGNE PRIMITIVE

Tumori hepatice maligne cu originea hepatocit

Carcinomul hepatocelular (CHC)

Eco: ecogenitate variabilă (fig. 51.38). Eco-*Doppler* cuplat cu injectarea de agenți de contrast specifici (Levovist, Sonovue): evidențierea vaselor de neoformație intratumorale (fig. 51.39); analiza trombului tumoral. *CT*: examen nativ frecvent masă hipodensă/ rar izodensă/ hiperdensă (hemoragie, arii lipomatoase). CT cu contrast iv, trifazic: hipercaptare precoce (80–85% din cazuri) cu spălare în fază portală (fig. 51.40); aspect heterogen tardiv; capsula peritumorală hipodensă spontan cu încărcare tardivă [14]. *IRM*: caracterizarea superioară a structurii intratumorale [11–13]; în general, CHC este în hiposemnal T1 şi hipersemnal T2 nativ; hipersemnalul T1 poate corespunde depozitelor de Cu, sânge, grăsime; capsula hiposemnal T1 şi hipo/ hipersemnal T2; comportare similară post-contrast paramagnetic cu cea descrisă în explorarea CT (fig. 51.41). Gradul de încărcare al tumorii este corelat cu gradingul tumoral, tumorile foarte bine diferențiate pot fi hipovasculare. SPIO ameliorează detecția [11, 13, 15, 17, 18] nodulilor de mici dimensiuni (fig. 51. 42).

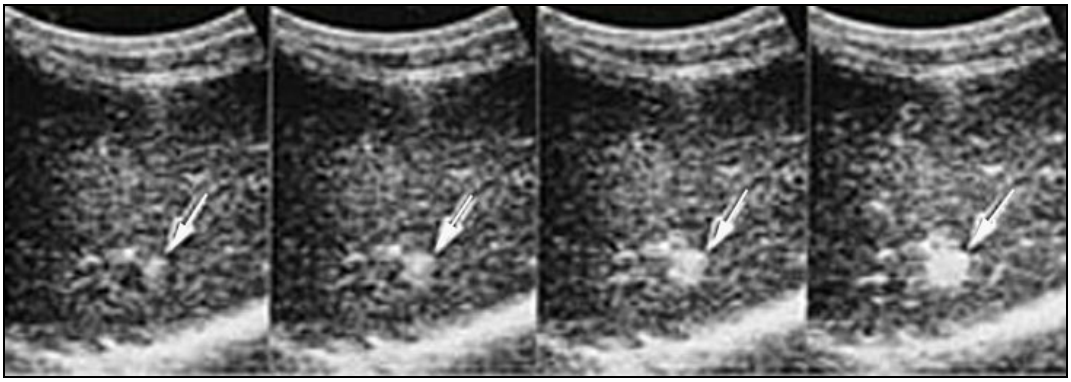


Figura 51.39. Hepatocarcinom. Evaluare ecografică cu contrast i.v. (Levovist). Leziune nodulară heterogenă ce se încarcă intens cu contrast.

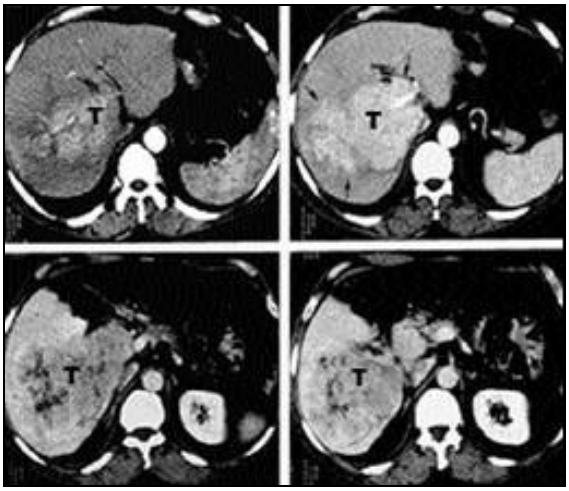


Figura 51.40. Hepatocarcinom. Evaluare CT nativă şi cu contrast i.v.: voluminoasă masă tumorală hipodensă spontan cu iodofilie intensă în timp arterial, hipocaptantă tardiv, cu extensie spre hilul hepatic şi invazia portei drepte.

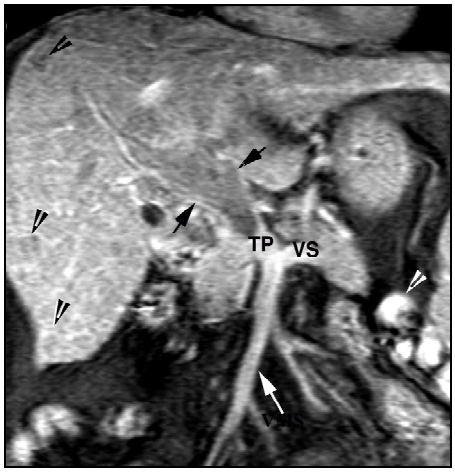


Figura 51.41. Hepatocarcinom multicentric. Evaluare RM postGd tardiv: multiple leziuni nodulare localizate în LD hepatic, hipofixante tardiv, ce asociază tromboză de portă dreaptă şi segment centrohilar al trunchiului portal.

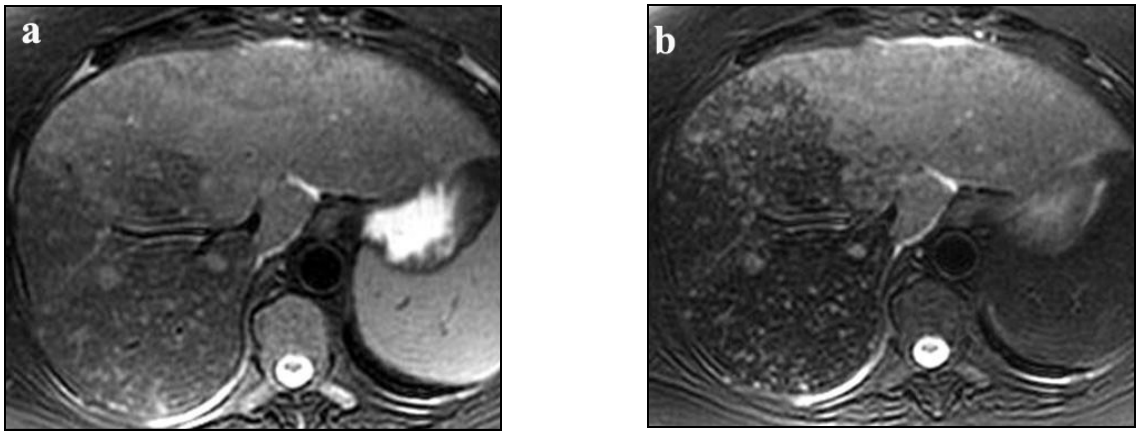


Figura 51.42. Hepatocarcinom infiltrativ LS hepatic. Noduli tumorali multipli LD hepatic. Evaluare RM pre-(a) şi post-Resovist (b): voluminoasă tumoare în hipersemnal T2 ce ocupă în întregime LS hepatic cu extensie în segmentul IV. Noduli în hipersemnal LD hepatic. Post-contrast se certifică absenţa captării Resovistului în sânul proceselor tumorale descrise.

Carcinomul fibrolamelar

Eco: ecogenitate mixtă; cicatricea hipoecogenă [16].

CT: hipodensă; aspect heterogen postcontrast; încărcare tardivă cicatrice; pseudocapsulă periferică [1]. Retracția capsulară este întâlnită la 10% din cazuri. Calcificările (nodulare, stelate, punctate) sunt prezente la 35–55% din cazuri.

IRM: hiposemnal T1, hipersemnal heterogen T2 ; cicatricea în hiposemnal T1 şi T2.

Hepatoblastomul

Eco: masă heterogenă ecogenă. *CT*: hipodensă cu periferia iodofilă.

IRM: aspect heterogen T1 şi T2 (fig. 51.43); benzi de fibroză în hiposemnal T2 [17].

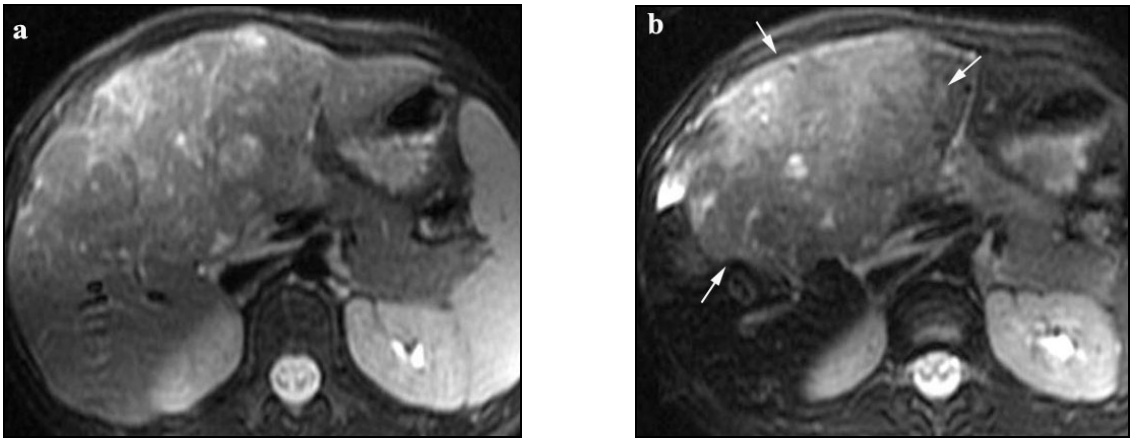


Figura 51.43. Hepatoblastom. Evaluare RM pre-(a) şi post-Resovist(b). Masă tumorală hepatică voluminoasă, heterogenă, predominant în hipersemnal T2, cu hipersemnal net T2 postResovist (absența / disfuncționalitatea celulelor Kupffer).

Tumori maligne hepatice cu originea în căile biliare

Colangiocarcinomul intrahepatic (CIH)

Eco. Masă omogenă/ heterogenă hiperecogenă (75%), izo-/hipo- (14%); dilatație de CBIH în periferia tumorii. Uneori masă chistică.

CT. Masă omogenă rotundă, hipodensă cu margini neregulate; hipocaptantă; iodofilie mică, fugage, precoce, în periferie cu progresia încărcării spre centrul tumorii, periferia spălându-se (semnul spălării periferice). Încărcare omogenă tardivă (74%).

IRM. Masă heterogenă cu hiposemnal T2 central-fibroză, hipersemnal periferic (tumoră viabilă), hiposemnal T1, hiperfixantă postGadolinium. Contrastul specific celulelor Kupffer nu este captat intratumoral, masa ramanând în hipersemnal T2 [17, 18].

Colangiocarcinomul centrohilar. *IRM* este superior ecografiei (fig. 51.44) şi CT prin realizarea (pe lângă secțiunile clasice ponderate T1 şi T2) colangiopancreatografiei MR (cu TE scurt şi lung) ce permite o cartografie exactă a CBIH şi EH (fig. 51.45) şi o caracterizare superioară a aspectului obstrucției (efilare în vârf de creion, stop total, imagine lacunară).

Metodele imagistice invazive: *colangiografia transhepatică percutanată* şi sau *ERCP* (colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică) rămân indicate ca ultimă soluție de diagnostic şi pentru realizarea de derivații biliare externe sau interne.

Figura 51.44. Colangiocarcinom. Evaluare ecografică. Nodul ecogen localizat în ductul hepatic comun.

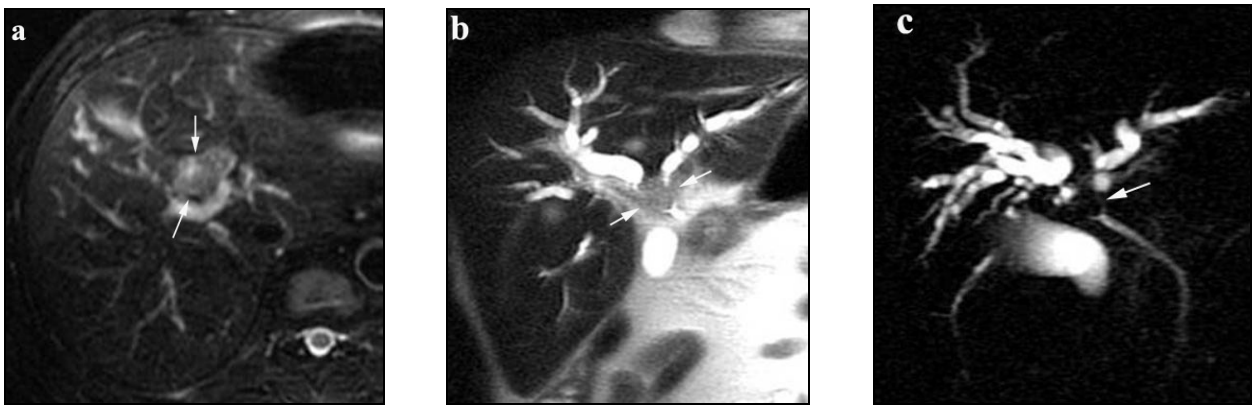


Figura 51.45. Colangiocarcinom. Evaluare IRM în ponderație T2 (a) și colangio-RM (b, c). Nodul cu semnal tisular localizat la nivelul ductului hepatic comun cu infiltrarea carrefourului biliar și dilatație în amonte de arbore biliar.

Neoplasmul veziculei biliare

Eco: masă ce înlocuieşte neoplasmul veziculei biliare (VB), heterogenă; tumoră inseparabilă de ficat; mici imagini ecogene (calculi/ calcificări).

CT şi IRM stadializarea exactă: îngroşarea focală sau difuză asimetrică a peretelui vezicular; masa tumorală pericolecistică hipocaptantă cu zone de necroză incluse (fig. 51.46); în 90% din cazuri litiaza veziculară asociată [17, 18].

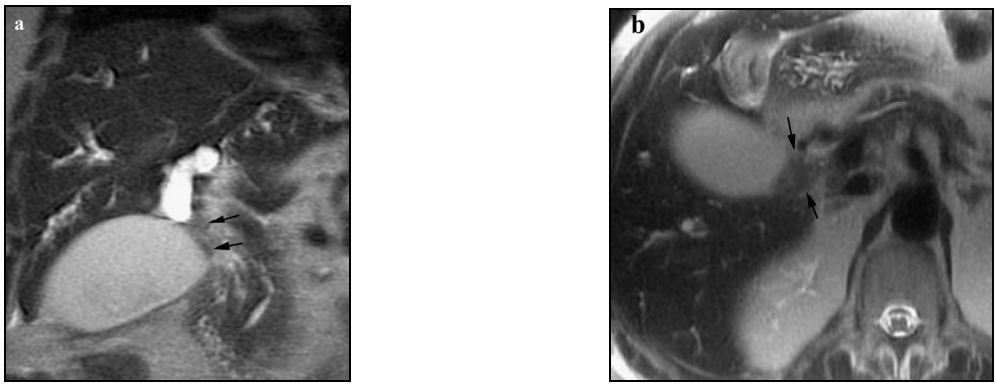


Figura 51.46. Colangiocarcinom veziculă biliară cu infiltrarea CBP.
Evaluare IRM în ponderație T2 (plan coronal – a, plan axial – b).

TUMORI MALIGNE HEPATICE SECUNDARE

Metastazele hepatice

Sunt cele mai frecvente tumori maligne ale ficatului (24–36%).

Eco: Sensibilitatea este între 57–92% pentru leziunile secundare cu dimensiuni de peste 2 cm. În general, metastazele sunt hiperecogene (60% cazuri) cu halou periferic hipoecogen; hipoecogene (20% cazuri, fig. 51.47); aspect în cocardă (20% cazuri).

CT: majoritatea metastazelor sunt hipodense, hipocaptante. Un caz particular îl constituie metastazele hipervascularizate [17, 18] ce sunt întâlnite în mod curent în tumorile neuroendocrine şi mai rar în sarcoame, în anumite tipuri de cancer renal (fig. 51.48), în melanoame, în tumorile carcinoide. Sensibilitatea CT spiral variază între 80 şi 85% cu o specificitate de 85% [1].

IRM: caracterizare superioară a aspectului, numărului şi a topografiei metastazelor; hiposemnal T1, hipersemnal T2, hipocaptante. Melanina, hemoragia, grăsimea apar în hipersemnal T1. Sensibilitate şi specificitatea IRM este egală sau discret mai mare decât cea a CT spiral. Utilizarea contrastului specific SIPO ameliorează specificitatea [5] ce poate ajunge la 99% (fig. 51.49).

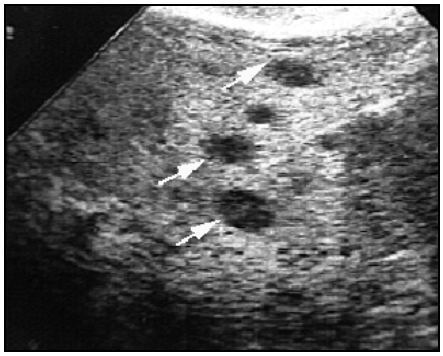


Figura 51.47. Metastaze hepatice. Evaluare ecografică. Multipli noduli hipoecogeni diseminați în parenchimul hepatic.

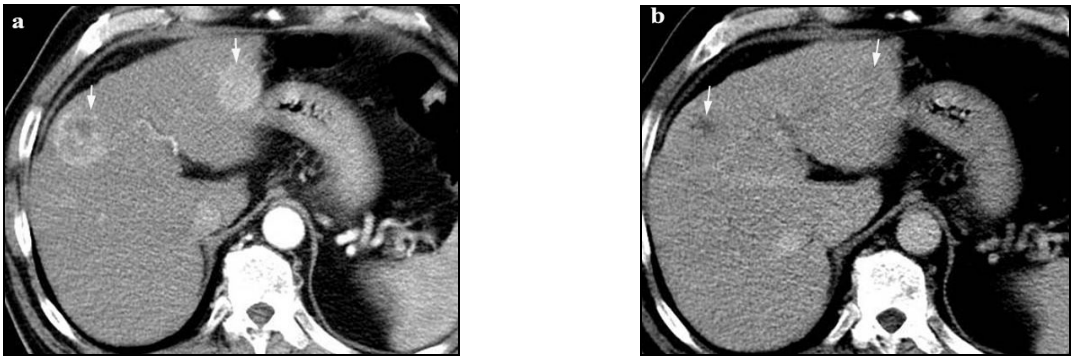


Figura 51.48. Metastaze hepatice hipervascularizate. Evaluare CT cu contrast la un pacient cu antecedente de tumoră Grawitz operată în urmă cu un an. Noduli iodofili în timp arterial, izo-/hipocaptanți în timp portal.

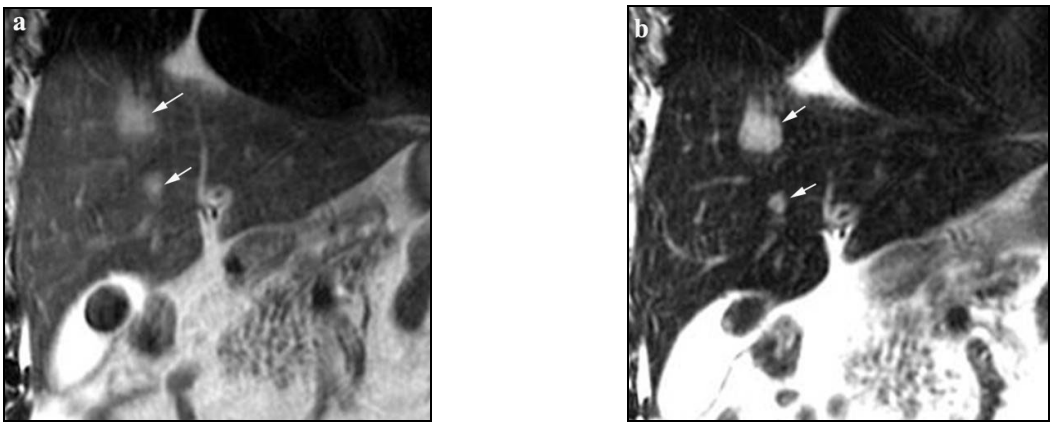


Figura 51.49. Metastaze hepatice. Evaluare RM în ponderație T2 pre (a) și (b) postResovist. Noduli hepatici cu semnal tisular în hipersemnal T2 nativ, ce nu se încarcă cu Resovist datorită absenței celulelor Kupffer, ramânând în hipersemnal T2.

BIBLIOGRAFIE

1. W. Dahnert. Radiology review manual. Ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003: 657-741.
2. D. Robert, A Watkinson. The liver and spleen în D. Sutton. Textbook of Radiology and Imaging. Ed Elseiver Science, 2003: 737-785.
3. Ros PR, Meniu Y, Vilgrain V, Mortele KJ, Terris B. Liver neoplasms and tumor-like conditions. Eur.Radiol, 2001; 1: 145-165.
4. Regent D, Schmutz G, Genin G. Imagerie du foie des voies biliaires et du pancreas. Ed Masson, Paris, 1994: 35-95.
5. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA- A practical approach clinical MR imaging. Ed Springer-Verlag, Berlin 1999: 247-272.
6. Mathieu D, Paret M, Mahfouz AE, Caseiro-Alves F, Tran Van Nhieu J, Anglade MC, Rahmouni A, Vasile N. Hyperintense benign liver lesions on spin-echo T1-weighted MR images: pathologic correlations. Abdom Imaging, 1997, 22:410-417.

7. Mathieu D, Vilgrain V, Mahfouz AE, Anglade MC, Vullierme MP, Denys A Benign liver tumors. *Magn Reson* Imaging Clin N Am, 1997;5:255-288.
8. Casillas VJ, Amendola MA, Gascue A, Pinnar N *et al*. Imaging of Nontraumatic Hemorrhagic Hepatic Lesions. Radiographics, 2000; 20: 367-378.
9. Mortelé KJ, Ros PR. Cystic Focal Liver Lesions in the Adult: Differential CT and MR Imaging Features. Radiographics, 2001;21: 895-910.
10. Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A *et al*. Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography. Eur Radiol, 1997, 7: 1410-1415.
11. Kang BK, Lim HJ, Kim SH, Choi D *et al*. Preoperative Depiction of Hepatocellular Carcinoma: Ferumoxides-enhanced MR Imaging versus Triple-Phase Helical CT, Radiology, 2003; 226: 79-85.
12. Bhartia B, Ward J, Guthrie JA, Robinson PJ Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Livers: Double-Contrast Thin-Section MR Imaging with Pathologic Correlation of Explanted Tissue. AJR, 2003;180: 577-584.
13. Kim SH, Choi D, Lim JH, Lee WJ, Jang HJ, Lim HK, Lee SJ, Cho JM, Kim SK, Kim GC. Optimal pulse sequence for ferumoxides-enhanced MR imaging used in the detection of hepatocellular carcinoma: a comparative study using seven pulse sequences. Korean J Radiol, 2002; 3: 87-97.
14. Bonomo L, Foley DW, Imhof H, Rubin G. Multidetector computed tomography technology: advances in imaging techniques. 2003, The Royal Society of Medecine Press Ltd, British Library Cataloguing in Publication data, 141-150.
15. 15.Baron RL, Mark S. Peterson MS**.** Screening the Cirrhotic Liver for Hepatocellular Carcinoma with CT and MR Imaging: Opportunities and Pitfalls. Radiographics, 2001; 21: S117-S132.
16. Peter N. Burns and Stephanie R. Wilson Focal Liver Masses: Enhancement Patterns on Contrast-enhanced Images-Concordance of US Scans with CT Scans and MR Images Radiology 2006, 242: 162-174.
17. I. Lupescu, D. Cuzino Resonaţă Magnetică Hepato-bilio-pancreatică.Ed Universitara, Carol Davila, 2003, 1-213.
18. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I.Lupescu, M. Boroş Explorarea imagistică. în Chirurgia ficatului, sub redacţia Prof. Dr. I.Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I , pag 211-270.

PATOLOGIA INFECŢIOASĂ HEPATICĂ

Imagistica are un rol major atât în diagnosticul precoce şi în caracterizarea infecţiilor supurate ale parenchimului hepatic, cât şi în tratamentul acestora prin posibilităţile de drenaj ghidate imagistic. Examenul de prima intenţie este ecografia, iar cel de randament maxim este computer tomografia. Aspectul imagistic al abceselor este variabil în funcţie de agenţii patogeni incriminaţi.

ABCESELE HEPATICE

Abcesele piogene

Radiografiile standard pot evidenţia uneori semne indirecte de abcedare hepatică: pleurezie bazală, lipsa de mobilitate a diafragmului drept, prezenţa de bule de gaz sau a unor imagini hidroaerice proiectate pe aria hepatică.

Eco: perete hipoecogen, neregulat centrul anecogen omogen /heterogen (fig. 51.50).

Figura 51.50. Abcese hepatice. Evaluare ecografică. Formatiuni hepatice rotund, ovalare, hipoecogene.

CT: aspectul depinde de stadiul evolutiv [4–8]: în faza presupurativă – se pune în evidenţă o zonă hipodensă ce captează heterogen contrastul (aspect nespecific); în faza de supuraţie colectată: abcesul apare sub forma unei zone hipodense central (densitate: 20–40 UH), neiodofile, înconjurată de o capsulă regulată cu grosime de 2–4mm (fig. 51.51), discret hipodensă spontan, ce se încarcă moderat cu contrast. Prezenţa bulelor de gaz în perimetrul zonei hipodense este rară, dar constituie proba indubitabilă a caracterului septic al leziunii.

IRM: În faza iniţială presupurativă se evidenţiază o zona hiposemnal T1, hipersemnal T2 ce captează heterogen şi neregulat substanţa de

contrast (aspectul este nespecific). În faza de supurație colectată, aspectul IRM devine caracteristic materializându-se sub forma unei zone cu semnal fluid sau parafluid T1 şi T2 ce nu prezintă gadofilie, înconjurată de o capsulă regulată cu grosime de 2–4 mm (fig. 51.52), în hiposemnal discret T1, ce se încarcă moderat cu contrast.

Eco, CT: permit puncția diagnostică pentru evidențierea germenului încrimint prin teste bacteriologice precum şi drenajul percutanat [16].

Figura 51.51. Abces hepatic. Evaluare CT.
Formațiune ovalară cu centrul hipodens parafluid şi perete periferic gros, hipofixant.

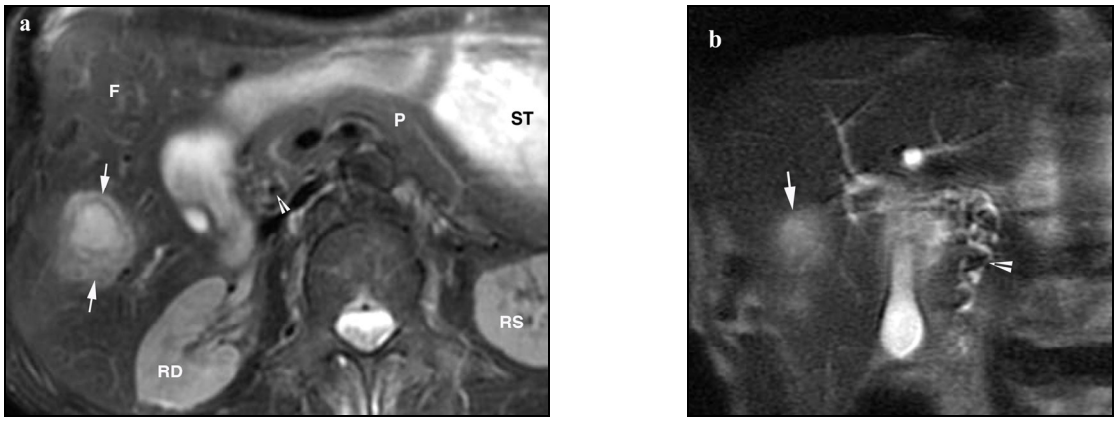


Figura 51.52. Abces hepatic. Evaluare RM în ponderație T2, în plan axial (a) şi în plan coronal (b): formațiune cu semnal lichidian central delimitată periferic de un perete gros cu semnal intermediar; se asociază în acest caz litiază multiplă de cale biliară principală.

2. Abcesele parazitare

Abcesele amoebiene

Eco: mase discret hipoecogene voluminoase fără perete propriu.

CT: leziune hipodensă central, discret hiperdensă în periferie, discretă iodofilie în periferia leziunii; unilocular/ multilocular; detritusurile şi neregularități de contur pot fi prezente.

IRM. Abcesele amoebiene sunt formațiuni rotund ovalare ce prezimtă periferic un pseudoperete în hipersemnal T2 care corespunde edemului perilezional, iar central o zonă cu semnal variabil T1 şi T2 în general în hiposemnal T1 şi în hipersemnal T2. Administrarea de contrast paramagnetic arată absența prizei de contrast la nivelul zonelor de necroză centrală şi o încărcare heterogenă în periferie la nivelul țesutului inflamator.

Evoluția este lentă şi puțin zgomotoasă, iar proba de certitudine este punerea în evidență a parazitului în examenul direct al puroiului examinat instantaneu după recoltare şi preferabil dintr-o zona periferică a abcesului.Tratamentul

constă în drenaj percutan asociat tratamentului antiparazitar specific**.**

Abcesele micotice

Abcesele micotice (candidoza, criptococoza, aspergiloza) apar la imunodeprimați.

Imagistica este aproximativ aceeaşi cu a abceselor cu piogeni, dar transpusă asupra unor determinări de regulă multiple, ce pot afecta concomitent mai multe organe.

Candidoza hepatică

Ecografic se evidențiază leziuni cu dimensiuni ce variază de la câțiva milimetri la 3–4 cm, hipoecogene cu centrul ecogen (imagini în „țintă"). Leziunile sunt adesea numeroase şi diseminate în întreg parenchimul. Acestea apar frecvent şi la nivelul parenchimului splenic. *CT* : multiple leziuni hipodense, circumscrise, de mici dimensiuni, neiodofile distribuite în întreg parenchimul hepatic dar şi în cel splenic.

IRM. Examinarea IRM, mai ales după administrarea de substanță de contrast se dovedeşte o metodă mai sensibilă decât CT în detectarea acestui tip de leziuni şi aduce date mult mai exacte despre extinderea bolii. Diagnosticul de certitudine se face prin puncție biopsie cu ac Chiba.

PARAZITOZELE HEPATICE

Hidatidoza

Chistul hidatic este descoperit întâmplător prin *ecografie* (fig. 51.53).

Eco şi *CT*: aspectul chistului hidatic variază cu stadiul evolutiv. Semnele CT de certitudine sunt reprezentate de veziculele fiice, membrana proligeră decolată şi calcificarile parietale (fig. 51.54).

Fisurarea chistului în căile biliare este considerată o complicație majoră (10–15% cazuri). Semnul direct este comunicarea bilio-chistică. Semnele indirecte sunt reprezentate de turtirea peretelui chistului şi dilatație de căi biliare intrahepatice.

Infectarea chistului determină creşterea densității intrachistice, apariția unui nivel orizontal sau prezența de imagini aerice [16].

IRM poate deveni utilă în cazul chistelor hidatice atipice sau complicate [15] cu efecte compresive asupra arborelui biliar (fig. 51.55).

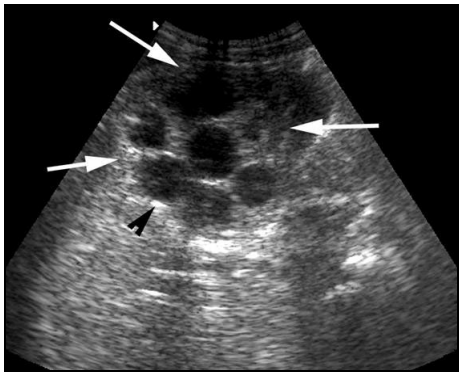


Figura 51.53. Chist hidatic hepatic. Evaluare ecografică. Formațiune chistică compusă dintr-un conglomerat de vezicule fiice delimitată periferic de un perete propriu net trasat.

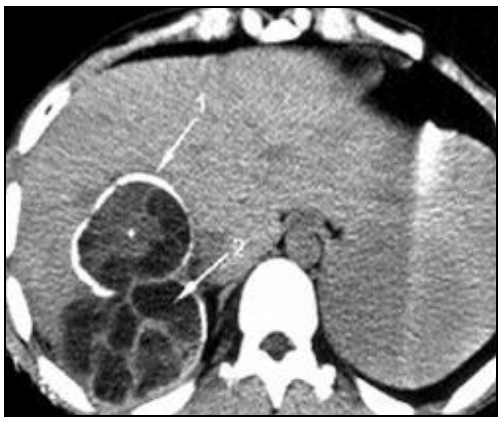


Figura 51.54. Chist hidatic. Evaluare CT. Formațiune voluminoasă chistică cu perete propriu parțial calcificat, vezicule fiice şi conținut fluid, parafluid şi densificat.

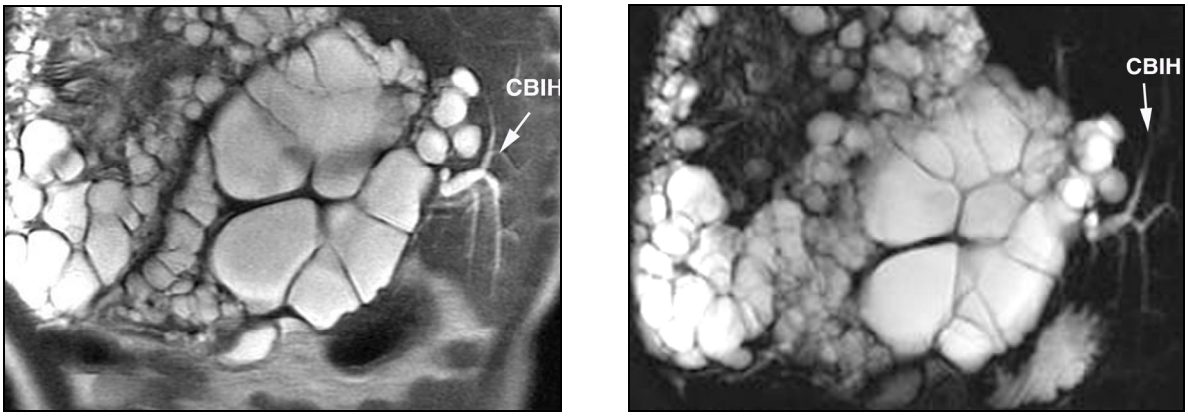


Figura 51.55. Chist hidatic. Evaluare RM în ponderație T2 (TE scurt-a, TE lung-b). Formațiune chistică gigantă multiloculată, net trasată, cu efect de masă și compresie asupra ductului hepatic stâng și dilatație secundară de CBIH stângi.

BIBLIOGRAFIE

1. W. Dahnert. Radiology review manual. Ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003: 657-741.
2. D. Robert, A Watkinson. The liver and spleen în D. Sutton. Textbook of Radiology and Imaging. Ed Elseiver Science, 2003: 737-785.
3. Ralls Philips, Focal Inflamatory Disease of the Liver, Radiol Clinics North Am, 36-1: 377-391, 1998.
4. Eisenberg RL, Clinical Imaging, an atlas of differential diagnosis – Lippincott-Raven, Third Edition, 277-534, 1996.
5. Lin ZY, Wang GH, Wang LW, Changes in intrahepatic portal hemodynamic in early stage hepatic abscesses - J Ultrasound Med, 15:595-598, 1996.
6. Schmutz GR, Regent D, Chapuis F, Blum A, Benko A, Imagerie de l'abdomen aigu, Masson, 1996.
7. Lee TY, Wan YL, Tsai CC, Gas containing liver abscess: Radiological findings and clinical significance – Abdom Imaging, 19:47-52, 1994.
8. Burgener FA, Kormano M, Differential Diagnosis in Computed Tomography, Thieme Medical Publisher, Inc, New York, 1996.
9. GorgC, Weide R, Schwerk WB, *et al*., Ultrasoud evaluation of hepatic and splenic microabscesses in the immunocompromised patient: Sonographic patterns, differential diagnosis and follow-up, J Clin Ultrasound, 22:525-529, 1994.
10. Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, Magnetic resonance imaging is superior to CT and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia, Eur J Haematol 56:82-87, 1996.
11. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Ultrasound examination of the hydatic liver, Radiology, 139:459-463, 1981.
12. Suzwan Z, Sonographic findings in hydatid disease of the liver: Comparison with other methodes, Ann Trop Med Pasasitol, 89:261-269, 1995.
13. Kalovidouris A, Gouliamos A, Vlachos L, MRI of abdominal hydatid disease, Abdom Imaging, 19:489-494, 1994.
14. Beggs I, The radiology of hydatid disease, AJR, 145:639-648, 1985.
15. I. Lupescu, D. Cuzino Resonață Magnetică Hepato-bilio-pancreatică.Ed Universitara, Carol Davila, 2003, 1-213.
16. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I.Lupescu, M. Boroș Explorarea imagistică. în Chirurgia ficatului, sub redacția Prof. Dr. I.Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I, pag. 211-270.

PATOLOGIA HEPATICĂ DIFUZĂ

Patologie hepatică difuză cuprinde: steatoza, amiloidoza, hemocromatoza, glicogenoza, hepatitele, ciroza, sindromul Budd Chiari [1–4].

STEATOZA HEPATICĂ

Steatoza hepatică poate fi focală, pseudotumorală sau în hartă geografică, și difuză [7– 9].

Eco: creşterea ecogenității hepatice omogenă sau heterogenă (fig. 51.56).

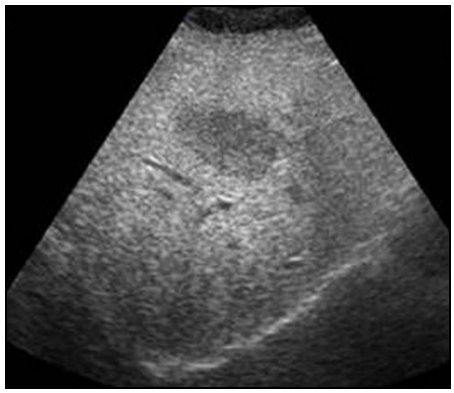


Figura 51.56. Steatoză hepatică. Evaluare ecografică: ficat hiperecogen difuz cu respectarea unei porțiuni din segmentul IV hepatic.

CT: ficat hipodens (mai hipodens decât splina), vasele hiperdense (fig. 51.57); fără efect de masă asupra vaselor; densitățile ficatului steatozic variază între 40 UH si valori negative, uneori foarte joase (–20/–40 UH).

IRM: utilizarea secvențelor *in phase/ out of phase* – scăderea semnalului pe secvența în opoziție de fază în zonele lipomatoase prin efectul de *chemical shift*, cu peste 25% (fig. 51.58).

HEMOCROMATOZA

CT nativ: parenchimul hepatic apare hiperdens (densitate cuprinsă între 80 şi 130 UH).Vasele intrahepatice apar hipodense (fig. 51.59).

IRM: hiposemnal T1, hiposemnal accentuat T2 (fig. 51.60).

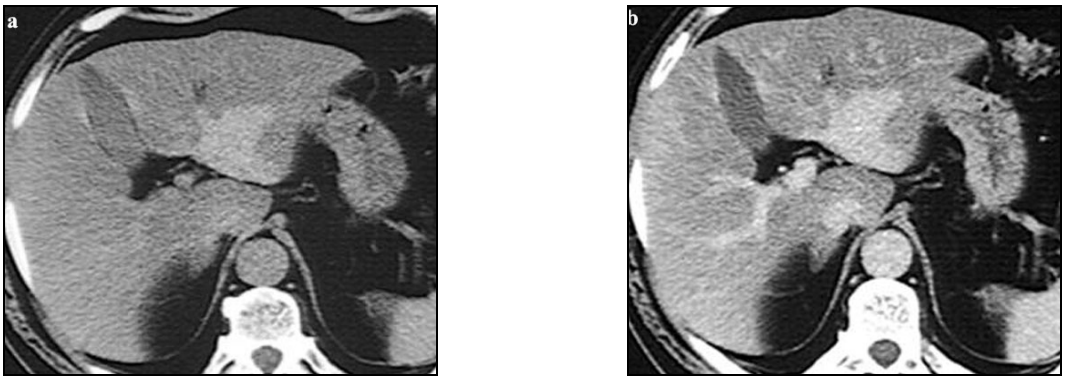


Figura 51.57. Steatoză hepatică. Evaluare CT nativă a) şi post-contrast b).
Ficat hipodens difuz cu respectarea unei arii din LS hepatic.

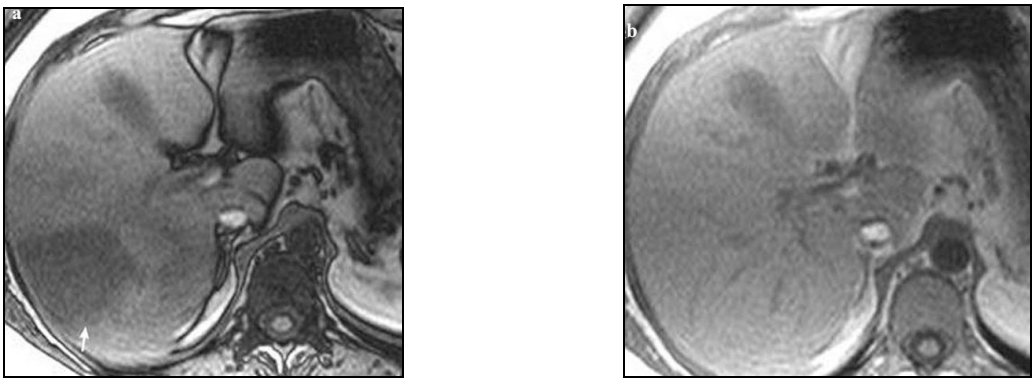


Figura 51.58. Steatoză hepatică parcelară. Evaluare IRM *out of phase* (a) şi *in phase* (b) în ponderație T1: arie steatozică cu aspect pseudonodular localizată în segmentul VI hepatic vizibilă pe achiziția *out of phase*; aspect omogen al parenchimului hepatic în achiziția *in phase*.

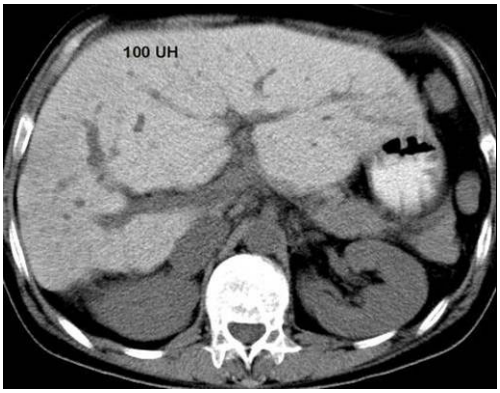


Figura 51.59. Ficat hemocromatozic. Evaluare CT.
Ficat, hiperdens spontan cu densitate mai mare de 90 UH.

GLICOGENOZELE

CT nativ – hepatomegalie, asociată cu creşterea densităţii hepatice până la 90 UH. În evoluţiile de lungă durată densitatea hepatică scade asemănător steatozei.

HEPATITA ACUTĂ

În formele edematoase. *Eco*: ficat hipoecogen, *CT nativ*: ficat hipodens. În formele fulminante: necroză extensivă [1, 2].

CIROZA HEPATICĂ

Ciroza hepatică reprezintă stadiul terminal al hepatopatiilor cronice putând îmbrăca aspecte morfologice variate [1, 2, 14–16, 18, 19].

Eco: ficatul apare cu structură alterată, contur, volum şi formă modificate (ecogenitate crescută, contururi boselate, suprafaţă nodulară, uneori aspect heterogen); venele hepatice sunt dislocate şi colabate (fig. 51.61); în formele avansate se asociază semne de hipertensiune portală.

CT: semne variate, niciunul nu este specific (fig. 51.62): hepatomegalie ce predomină la nivelul lobului stâng sau a lobului caudat; contururi hepatice deformate şi boselate; incizuri adânci; plaje steaozice (focalizate sau difuze); ficat hemocromatozic: ficat hiperdens cu densitate spontană peste 90 UH; benzi hipodense spontan, iodofile tardiv: benzi fibrotice; semne de hipertensiune portală (HTP).

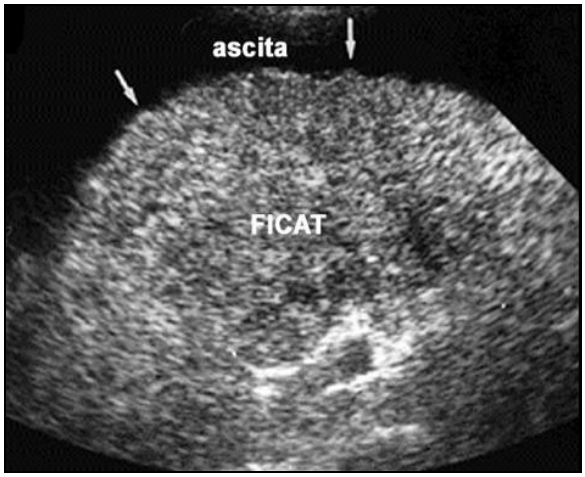


Figura 51.61. Ciroză hepatică. Evaluare ecografică. Ascită în cantitate mare perihepatică; ficat hiperecogen cu structură micronodulară difuză.

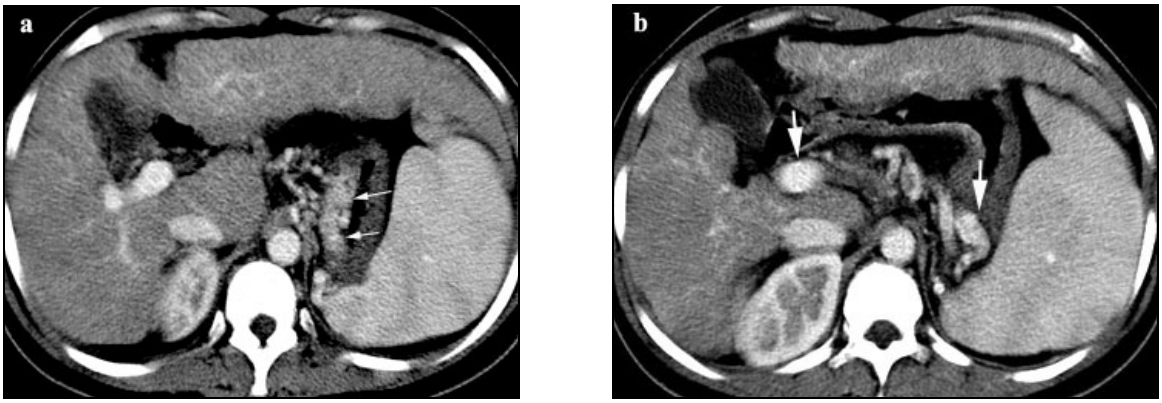


Figura 51.62. Ciroză hepatică. Evaluare CT cu contrast i.v. (a, b). Ficat cu moderată hipertrofie de LS şi lob caudat, incizuri adânci şi contururi discret boselate; splenomegalie, dilatatie de venă splenică, trunchi de portă şi ramuri, traiecte de circulaţie colaterală pe mica curbură gastrică şi în peretele gastric (săgeţi).

Rolul examenului CT este reprezentat de evidențierea grefării CHC la nivelul ficatului cirotic.

Nodulii siderotici apar în evaluarea CT sub foma de leziuni hiperdense spontan, neiodofile.

IRM reprezintă cea mai sensibilă metodă imagistică în caracterizarea nodulilor din ficatul cirotic.

- Nodulii de regenerare siderotici au dimensiuni sub 10 mm şi prezintă hiposemnal accentuat în ponderație T2 [4].
- Nodulii de regenerare cu conținut lipomatos prezintă hipersemnal T1 [4].
- Nodulii în hipersemnal T2 într-un ficat cirotic semnifică atipia celulară (fig. 51.63).

Fibroza apare sub formă de benzi în hiposemnal T1 şi hipersemnal T2 (fig. 51.64).

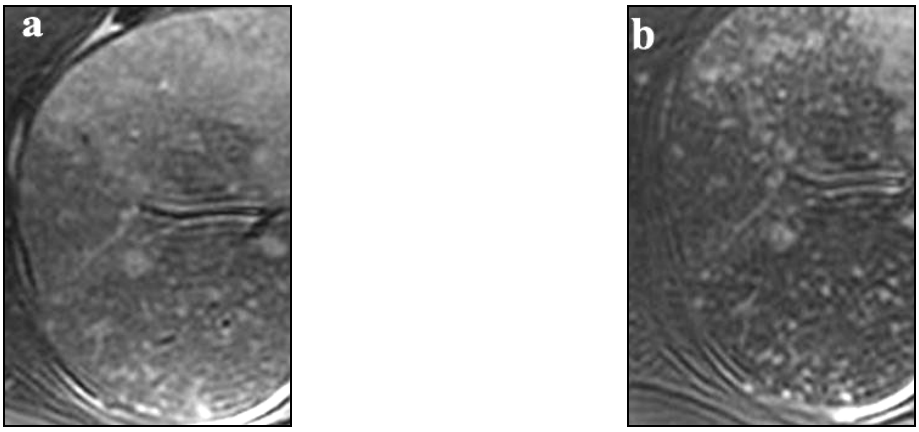


Figura 51.63. Ciroză hepatică. Hepatom multicentric. Evaluare RM pre- (a) şi post-Resovist (b). Ficat neomogen prin prezența de multipli noduli infracentimetrici în hipersemnal T2 nativ şi post-contrast, cu aspect de noduli tumorali.

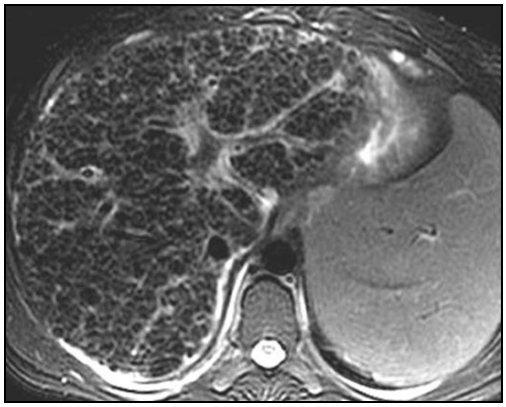


Figura 51.64. Ciroză hepatică. Evaluare RM în ponderație T2: ficat multinodular compartimentat de benzi în hipersemnal T2, compatibile cu benzi de fibroză; splenomegalie omogenă.

BIBLIOGRAFIE

1. W. Dahnert. Radiology review manual. Ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003: 657-741.
2. D. Robert, A Watkinson. The liver and spleen în D. Sutton. Textbook of Radiology and Imaging. Ed Elseiver Science, 2003: 737-785.
3. Regent D, Schmutz G, Genin G. Imagerie du foie des voies biliaires et du pancreas. Ed Masson, Paris, 1994: 35-95.
4. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA, A practical approach clinical MR imaging. Ed Springer-Verlag, Berlin 1999: 247-272.
5. Mergo PJ, Ross PR. Imaging of diffuse liver disease. Radiol Clin North Am, 1998; 36:365-375.
6. Laing ADP, Gibson RN. MRI of the liver. J Magn Reson Imaging, 1998; 8: 337-345.
7. Taylor HM, Ros PR. Hepatic imaging. Radiol Clin North Am, 1998; 36:237-245.
8. Kreft BP, Tanimoto A, Baba Y, Chen J *et al*. Diagnosis of fatty liver imaging with MR imaging. J Magn Reson Imaging, 1992; 2: 463-471.
9. Hirohashi S, Ueda K, Uchida H, Ono W *et al*. Nondifuse fatty change of the liver: discerning pseudotumori on MR images enhanced with ferumoxides, initial observations. Radiology, 2000; 217: 415-420.

10. Siegelman ES, Mitchell DG, Rubin R, Hann HVL *et al*. Parenchymal versus reticuloendothelial iron overload in the liver: distinction with MR imaging. Radiology, 1991; 179: 361-366.
11. Siegelman ES, Mitchell DG, Outwater E, Munoz SJ, Rubin R. Idiopatic hemochromatosis: MR imaging findings in cirrhotic and precirrhotic patients. Radiology, 1993; 188: 636-641.
12. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hann HWL, Kim PN *et al*. Hepatocelullar carcinoma: association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. Radiology, 1999; 212: 235-240.
13. Terrier F, Becker C, Pastor C, Mentha G *et al*. Magnetic resonance of diffuse liver diseases. Erasmus Course on MRI, Brussels, 2001:1-19.
14. Lawler GA, Pennock JM, Steiner RE, Jenkins WJ *et al*. NMR imaging in Wilson disease. JCAT, 1983; 7: 1-8.
15. 15.Brown JJ, Naylor MJ. Imaging of cirrhosis. Radiology, 1997; 202: 1-16.
16. Ohtomo K, Baron RL, Dodd GD, Federle MP *et al*. Confluent hepatic fibrosis in advanced cirrhosis: evaluation with MR imaging. Radiology 1993; 189: 871-874.
17. Reimer P, Tombach B. Hepatic MRI with SPIO: detection and characterization of focal liver lesion. Eur Radiol, 1998; 8: 1198-1204.
18. I. Lupescu, D. Cuzino Rezonaţă Magnetică Hepato-bilio-pancreatică.Ed Universitara, Carol Davila, 2003, 1-213.
19. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I.Lupescu, M. Boroş Explorarea imagistică. în Chirurgia ficatului, sub redacţia Prof. Dr. I.Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I , pag 211-270.

PATOLOGIA VASCULARĂ HEPATICĂ

PATOLOGIA STRUCTURILOR VASCULARE AFERENTE

Anomalii arteriale

Sunt reprezentate de: anevrismul de arteră hepatică (AH); pseudoanevrismul de AH; infarctele hepatice.

Anevrismul arterei hepatice

Este rar întâlnit; se poate localiza la nivelul segmentului intra- sau extrahepatic al arterei hepatice. De regulă, este de origine ateromatoasă sau displazică [1, 2].

Eco-Doppler: leziune transonică care comunică cu artera hepatică sau un ram al acesteia; posibilitatea existenţei de trombi ecogeni intraluminal; evidenţierea unui flux turbulent, în spirală în interior şi în dublu sens la nivelul coletului anevrismal.

Examenul CT şi IRM evidenţiază o leziune în general hipodensă în explorarea CT şi predominant în asemnal T1 şi T2 (flux circulant), proiectată pe traiectul arterei hepatice ce poate fi confundată la examinare fără contrast, în cazul în care fluxul intraanevrismal este turbulent, cu o leziune tumorală. Examinarea postcontrast tip angio- CT şi angio-RM în faza arterială permite precizarea naturii vasculare a acestei leziuni, iar în cazurile de anevrisme parţial trombozate delimitarea lumenului circulant de tromboza parietală [3, 4].

Angiografia permite un bilanţ complet şi se pot tenta manevre terapeutic intervenţionale.

Pseudoanevrismul

Pseudoanevrismul (anevrismul fals) de arteră hepatică apare secundar rezecţiilor hepatice segmentare, după traumatisme penetrante, sau în urma manevrelor intervenţionale endovasculare sau transparenchimatoase. Foarte rar, apare ca o complicaţie a pancreatitei acute sau a pseudo-chistului de pancreas prin erodarea axului arterial.

Angio-CT şi *angio-MR* în fază arterială evidenţiază prezenţa unei structuri nodulare cu încărcare similară structurilor arteriale abdominale, în contact cu peretele intern al pseudochistului sau al cavităţii chistice [4].

Infarctele hepatice

Se produc secundar procesului de tromboza a arterei hepatice sau prin embolii sistemice. Localizarea de predilecţie a infarctelor este în lobul drept hepatic.

Eco: zona delimitată, hipoecogenă sau transonică; cauzele determinante – anomalii de flux arterial sau portal [4, 5].

CT: evidenţiază zona de infarct – triunghiulară cu baza localizată subcapsular, spontan, hipodensă şi neiodofilă apreciază structurile vasculare portale şi arteriale, care pot fi trombozate (fig. 51.65).

Examenul IRM. Aspectul tipic al infarctului hepatic este acela de leziune în hiposemnal T1 hipersemnal T2, triunghiulară, net delimitată cu baza la periferie, ce nu se încarcă cu contrast (fig. 51.66).

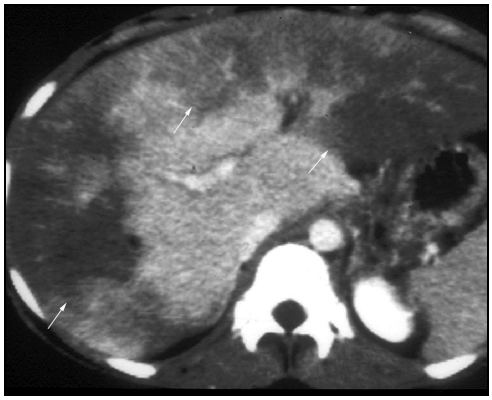


Figura 51.65. Infarct hepatic. Evaluare CT cu contrast. Multiple arii triunghiulare, hipodense, neiodofile, cu baza dispusă periferic localizate la nivelul parenchimului hepatic.

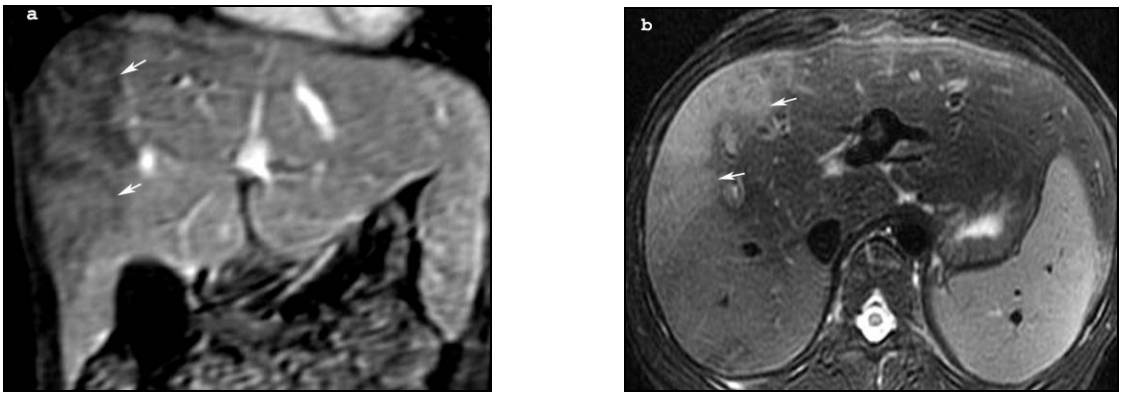


Figura 51.66. Infarct hepatic. Evaluare RM în ponderație T1 postGd (a) și în ponderație T2 (b): plajă triunghiulară în hiposemnal T1, negadolinofilă, în hipersemnal T2 localizată periferic în LD hepatic (săgeți).

Anomalii portale

Acestea sunt: hipertensiunea portală; tromboza portală; cavernomul portal; fistulele arterio-portale; comunicațiile porto-cave congenitale.

Hipertensiunea portală

Imagistica are rolul de a confirma hipertensiunea portală (HTP), de a preciza sediul obstacolului prehepatic, intrahepatic sau posthepatic și etiologia HTP, de a ajuta în stabilirea deciziilor terapeutice (tratament intervențional tip șunt porto-cav pe cale transjugulo-hepatică).

Cele mai frecvente cauze sunt: infrahepatice (tromboze portale, compresii portale extrinseci); intrahepatice (ciroză hepatică); suprahepatice (sindrom Budd-Chiari).

Diagnosticul HTP se bazează pe evidențierea derivațiilor porto-sistemice ce cuprind cinci grupuri [4–6]:

- grupul superior: vena coronară gastrică cu circulație în contracurent spre plexurile venoase esofagiene cu formarea varicelor esofagiene;
- grupul anterior: vena ombilicală (în ligamentul rotund), anastomoze spleno-renale directe ce drenează sângele spre vena renală stângă, circulație colaterală abdominală anterioară;
- grupul posterior: anastomoze splenorenale indirecte (spleno-gastro-freno-suprareno-renale), vena mezentrică inferioară;
- grupul inferior cu circulație în contracurent către venele hemoroidale superioare și VCI;
- altele derivații: transperitoneale, mezenterico-gonadice sau mezenterico-lombare, vene gastro-epiploice, cavernoame.

Eco: creșterea diametrului venei porte peste 13 mm, al venei mezenterice superioare peste 9 mm și al venei splenice peste 9 mm. *Eco-Doppler*:

modificări de direcţie ale fluxului sanguin în sistemul port cu inversarea fluxului portal. Fluxul poate fi variabil funcţie de mişcările respiratorii şi poziţia pacientului. Punerea în evidenţă a circulaţiei colaterale: vena ombilicală cu diametru mai mare de 3 mm şi prezenţa unui flux hepatofug; anastomoze spleno-renale directe; vena coronară gastrică dilatată; vizualizarea varicelor esofagiene şi gastrice; splenomegalie şi ascită. *Examenul Doppler pulsat*: evaluarea fluxului portal.

CT cu contrast în timp portal: permite analiza superioară a căilor de derivaţie paraesofagiene, a anastomozelor splenorenale directe şi indirecte, repremeabilizarea venei ombilicale (fig. 51.67); poate pune în evidenţă calcificări portale şi existenţa unui proces de tromboza totală sau parţială a sistemului port.

IRM: informaţii morfologice identice cu cele din CT (fig. 51.68); IRM – cea mai bună metodă de explorare atraumatică a HTP cu sediu suprahepatic precizând starea VCI, a venelor hepatice şi a parenchimului hepatic.

Angiografia: nu mai are indicaţie în bilanţul HTP în afara situaţiilor în care se preconizează un tratament endovascular.

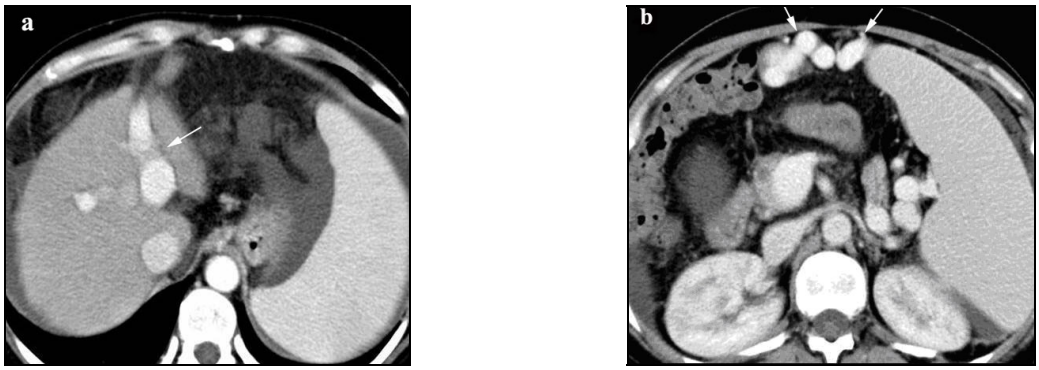


Figura 51.67. Ciroză hepatică. Hipertensiune portală. Splenomegalie. Ascită. Evaluare CT cu contrast (a, b). Dilataţie de venă portă şi venă splenică; reprermeabilizarea venei ombilicale (săgeată).

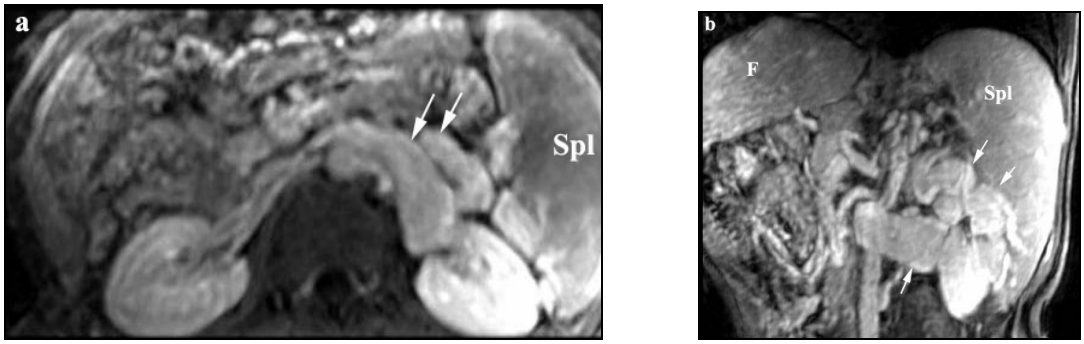


Figura 51.68. Ciroză hepatică. Hipertensiune portală. Splenomegalie. Evaluare RM postGd în ponderaţie T1, în plan axial (a) şi în plan coronal (b): ficat mic, splenomegalie omogenă; importantă circulaţie colaterală la nivelul feţei viscerale a splinei cu drenaj în vena renală stângă care apare mult dilatată (şunt spleno-renal direct).

Tromboza venei porte

Tromboza venei porte poate fi cu substrat tumoral şi netumorală [7–9]. Două elemente domină datele de imagistică:

- trombul, vizibil în stadiu precoce se organizează progresiv cu transformarea fibroasă a venei;
- apariţia după aproximativ 5–6 săptămâni a unui ghem vascular hilar şi infrahilar hepatic, respectiv a cavernomului portal [10].

Ecografia: trombul apare sub forma unei imagini ecogene în sânul unei vene porte dilatate (fig. 51.69a). Cavernomul portal reprezintă un ghem serpiginos de structuri canalare anecogene cu sediu periportal ce asociază absenţa de vizualizare a venei porte (fig. 51.69b).

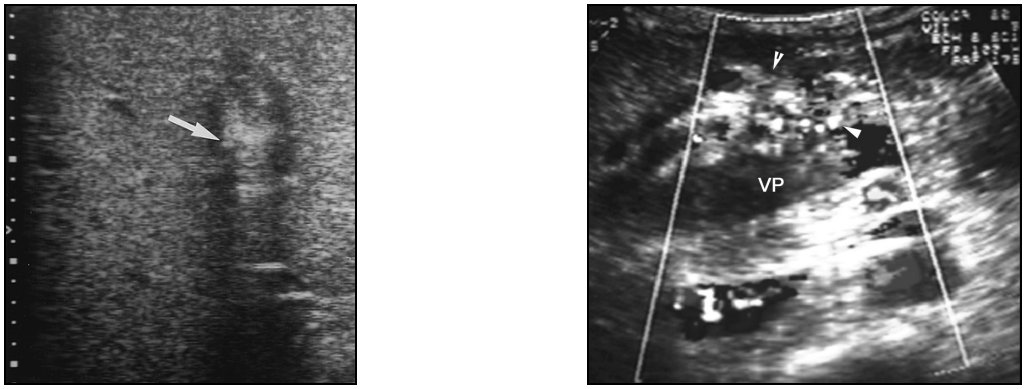


Figura 51.69. Tromboză venă portă. Evaluare ecografică (a): imagine hiperecogenă localizată în vena portă stângă, care apare dilatată. Doppler centrat la nivelul venei porte (b): dezvoltarea unei rețele cavernomatoase în jurul ramului portal trombozat.

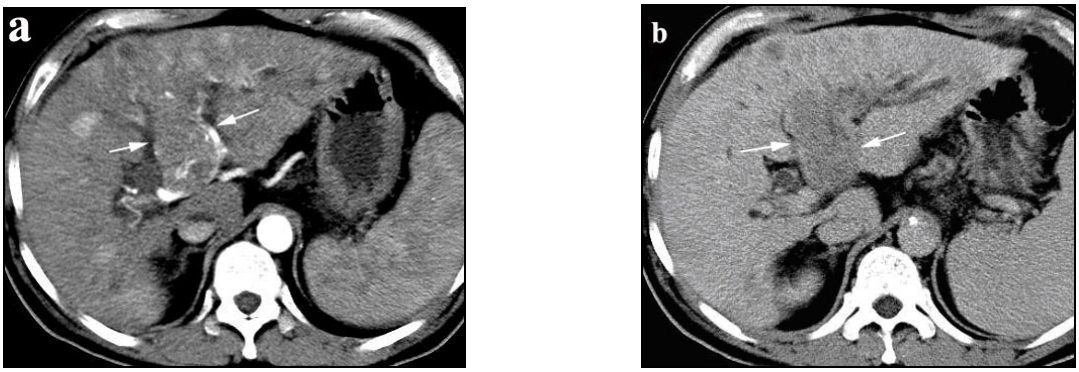


Figura 51.70. Tromboză tumorală portă stângă. Evaluare CT postcontrast (a, b). Ficat cirotic, cu multipli noduli tumorali dispersați aleatoriu; vena portă stângă dilatată, moderat iodofilă (săgeți).

Doppler pulsat, color şi *power* – absența fluxului portal, semnul direct şi major de tromboză cruorică. Cavernomul portal prezintă un semnal continuu, puțin modulat, hepatopet de tip portal.

CT. Trombul apare sub forma unei leziuni hiperdense în fază precoce, care în timp devine hipodens. Postcontrast trombul cruoric este neiodofil; pereții vasului afectat sunt iodofili iar ramul portal trombozat este dilatat. În evaluarile tardive, în formele de tromboza portală veche postcontrast se poate face un bilanț compl*et al* cavernomului portal ce se dezvoltă în timp de-a lungul structurilor portale trombozate. Anomaliile de perfuzie hepatică, vizibile în examinarea cu contrast în mod spiral: hipervascularizație periferică în timp arterial (arterializare vicariantă), hipoperfuzie în regiunile perihilare. Atrofia moderată a lobului drept hepatic, în fazele tardive. În CT se poate diferenția un proces de tromboză portală de tip cruoric de unul tumoral, trombul tumoral prezentând iodofilie variabilă (fig. 51.70).

IRM. Semnalul sângelui circulant (hiposemnal accentuat în SE şi FSE şi hipersemnal în EG) diferă de cel al trombusului ce apare funcție de vechimea sa: în fază precoce trombul apare în hipersemnal iar în fază tardivă în hiposemnal. Injectarea de contrast paramagnetic oferă în mod neinvaziv o imagine globală multiplanară a întregului sistem port (fig. 51.71) şi posibilitatea evidentierii la distanță de procesul de tromboză portală a apariției cavernomului portal (fig. 51.72).

Şunturile arterio-portale reprezintă comunicații organice sau funcționale între ramurile arteriale hepatice (în care presiunea este mare) şi ramurile portale (presiune mică). Pot fi întâlnite în: tumori hepatice primitive (CHC, hemangiom, CC), metastaze, traumatisme hepatice, iatrogen (biopsie, drenaj percutanat), ciroza hepatică, malformație congenitală [11–13].

Căi: fistulă macroscopică/transinusoidală/trans-tumoral/*via* trombus tumoral/ peribiliar.

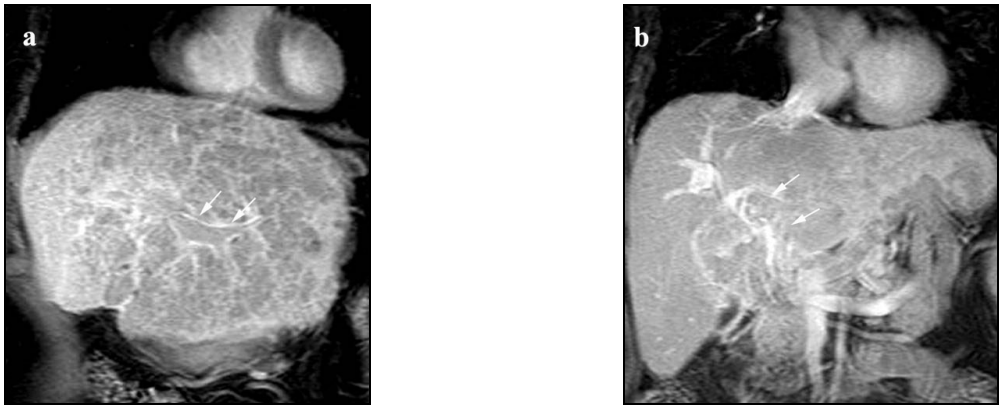


Figura 51.71. Tromboză de portă stângă si ramuri extinsă până în trunchiul venei porte. Evaluare RM post-Gd (a,b).

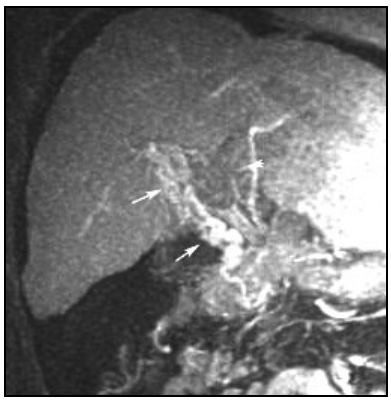


Figura 51.72. Cavernom dezvoltat în jurul trunchiului portal trombozat (săgeți). Evaluare RM post-Gd.

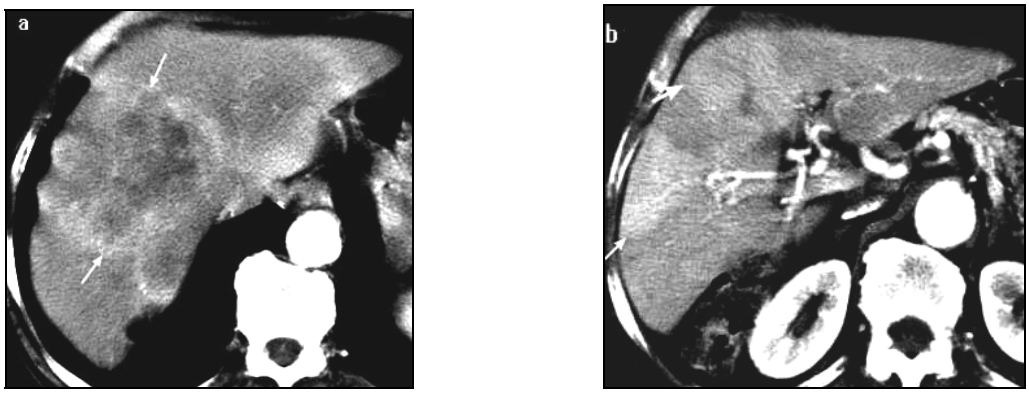


Figura 51.73. Şunt arterio-portal în cadrul unui hepatocarcinom. Evaluare CT postcontrast (a, b). Masă heterogenă cu iodofilie periferică dezvoltată în segmentele VII-VIII hepatice ce asociază plaje triungiulare iodofile precoce proiectate caudal în segmentele IV–V, sugestive pentru tulburări de perfuzie.

CTS în mod spiral (fig. 51.73) sau angio-RM în fază arterială:

- pseudoleziune nodulară sau triunghiulară, hipercaptantă ce se şterge în fază portală;
- încărcarea ramurilor portale periferice şi/ sau a venei porte în absența opacifierii venei splenice şi a venei mezenterice superioare.

Fistulele bilio-vasculare

Fistulele bilio-vasculare intrahepatice sunt secundare unui traumatism sau iatrogene (post-biopsie). Cele extrahepatice sunt extrem de rare şi apar între artera hepatică sau vena portă şi calea biliară principală. Când debitul vascular este mare, căile biliare se pot dilata, iar la *ERCP* la nivelul

papilei se evidențiază hemobilie. Obiectivarea sa este adesea foarte dificilă şi necesită o explorare *colangiografică*. *Ecografia şi IRM* pot arăta dilatații segmentare de căi biliare cu evidențierea de flux sanguin în interior, iar dacă fluxul sanguin este lent, în căile biliare se poate evidenția material ecogen (trombi).

Comunicațiile porto-cave

Comunicațiile porto-cave congenitale [21] sau dobândite pot fi localizate între VCI retrohepatică şi trunchiul venei porte sau una dintre ramurile sale sau mai frecvent între o venă hepatică şi sistemul port (fig. 51.74). Uneori poate exista o aplazie segmentară de VCI.

Ecografia Doppler permite diagnosticul, cartografierea multiplanară a acestui tip de malformații vasculare fiind realizată prin *angio-CT* sau *angio-RM* ce pot evidenția anomaliile circulatorii în timpul portal.

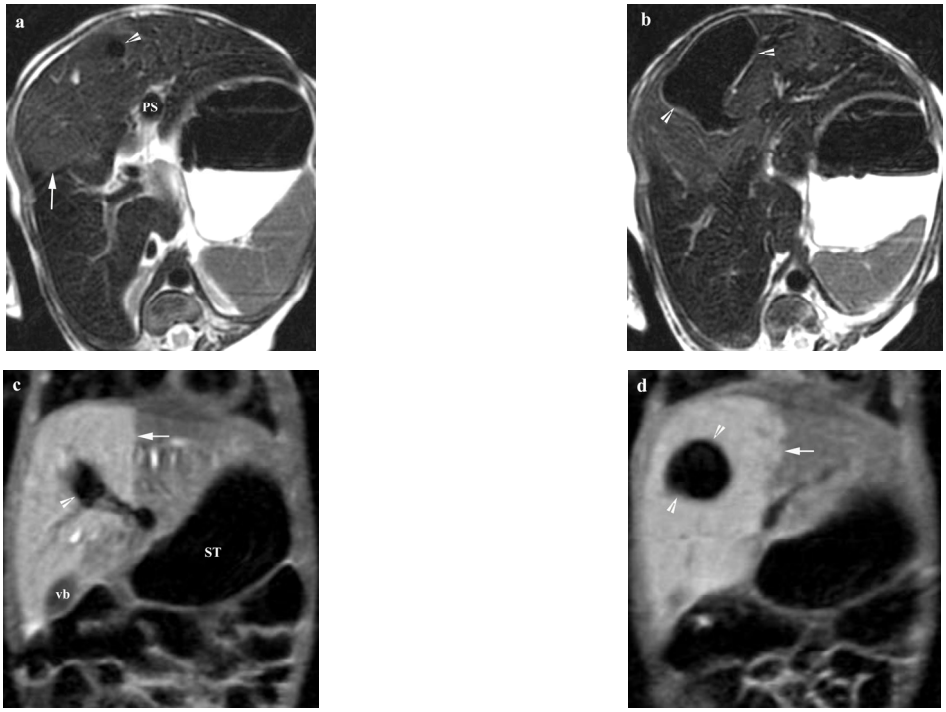


Figura 51.74. Comunicație porto-cavă. Evaluare RM în ponderație T2 (a,b) şi T1 SE (c,d). dilatație de portă stângă (PS), traiect vascular aberant în segmentul IV hepatic (cap de săgeată); hipersemnal în plajă la nivelul segmentului IV hepatic (săgeată); voluminoasă „pungă" pseudoanevrismală, cu semnal de *flow void*, conectată cu porta stângă, localizată în segmentul IV hepatic ce asociază discret hipersemnal în parenchimul hepatic adiacent.

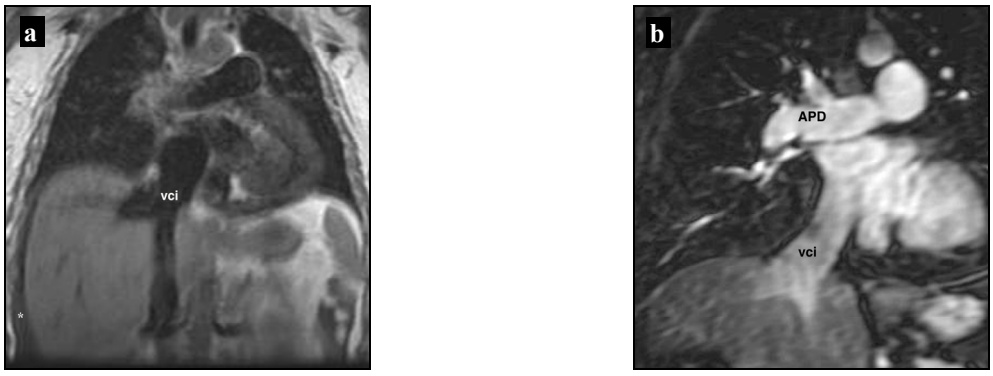


Figura 51.75. Ficat cardiac. Evaluare RM în plan coronal T1 SE (a): ascită în cantitate mică dispusă perihepatic(*); dilatație de venă cavă inferioară pe tot traiectul său; (b) MIP coronal oblic post-3DARM cu Gd în planul venei cave inferioare: dilatație de VCI şi vene hepatice; ficat cu captare neomogenă pseudotigrată.

PATOLOGIA STRUCTURILOR VASCULARE EFERENTE (INTERESAREA ÎN SPECIAL A VENELOR HEPATICE)

Cuprinde: ficatul cardiac (congestia hepatică pasivă); sindromul Budd Chiari; boala veno-ocluzivă; pelioza hepatică; boala Rendu-Osler-Weber.

Congestia hepatică pasivă

Cauzele ficatului cardiac sunt reprezentate de insuficiența cardiacă şi pericardita constrictivă.

Eco, CT, IRM pun în evidență (fig. 51.75): cardiomegalie; hepatomegalie; revărsat pleural; ascită; distenie de vene hepatice şi VCI; pulsatilitate crescută VP (eco); refluxul contrastului (CT, IRM) în VCI în timp precoce; încărcare neomogenă a ficatului (CT, IRM).

Sindromul Budd-Chiari

Boala Budd-Chiari reprezintă obstrucția sau tromboza venelor hepatice. Există o formă acută şi una cronică [15–22].

Cele mai frecvente cauze sunt: congenitale (diafragm), idiopatice (1/3 cazuri), dobândite (tromboze venoase, inflamații, patologie hepatică, tumori).

Eco, CT şi IRM evidențiază:

a. Anomalii morfologice: atrofia segmentelor laterale cu hipertrofia lobului caudat si a sectorului paramedian. Tromboza localizată la nivelul unei singure vene hepatice- atrofia predomină în lobul hepatic corespunzător. Structura hepatică este în general heterogenă prin zone de fibroză şi necroză.
b. Anomalii de perfuzie – datorită alterării drenajului venos hepatic.

Examinarea CT şi IRM cu contrast i.v. evidențiază în fază precoce existența de „bulgări" hipercaptanți cu distribuție centrală şi hipocaptare periferică (inversiune a fluxului portal); priză de contrast normală şi omogenă în lobul caudat. În achiziția tardivă se observă încărcarea cu contrast la nivelul zonelor hipofixante precoce (la nivelul proceselor de fibroză); reducerea de calibru a VCI (aspect aplatizat) în segmentul ei retrohepatic; absența de vizibilitate a venelor hepatice (fig. 51.76); imagine hipodensă intralumenală vizibilă post-contrast la nivelul VCI sau unei vene hepatice (tromboză); semne de HTP şi/sau de tromboză portală.

Boala Rendu-Osler-Weber

Se caracterizează prin existența de fistule arterio-venoase intraparechimatoase, cu o hipervascularizație masivă hepatică, asociate unei dilatații importante a arterei hepatice şi a venelor hepatice. Evoluția bolii este spre fibroză şi ciroză hepatică.

Eco–imagistica Doppler este caracteristică: dilatarea arterei hepatice, cu creştere importantă a debitului şi vitezelor de circulație şi prezența de dilatații anevrismale pe traiect; parenchim hepatic hiperecogen cu existența unor ectazii vasculare aberante şi tortuoase; noduli de HNF; dilatare de vene hepatice cu creşterea debitului sanguin [1, 3–5].

CT şi IRM: aceleaşi modificări vasculare şi parenchimatoase ca la ecografie; la administrarea de substanță de contrast se remarcă existența unei hipervascularizații anarhice cu opacifierea masivă şi practic simultană a tuturor structurilor vasculare arteriale şi venoase.

ALTE ENTITĂȚI PATOLOGICE

Dilatația arterei hepatice

- Ciroză (compensator datorită scăderii fluxului portal)
- Şunturi arterio-venoase: tumori, postbiopsie hepatică, traumatisme.
- Teleangiectazie hemoragică ereditară (boala Rendu Osler Weber). *Eco, CT şi IRM* evidențiază: artere tortuoase, dilatate; multiple traiecte vasculare arterio-venoase; vene de drenaj dilatate; fibroză şi infiltrație steatozică.
- Hepatită cronică activă.

Încărcare tranzitorie a parenchimului hepatic. Anomalii de hiperperfuzie hepatică reprezintă arii de încărcare precoce postcontrast în fază arterială secundare: scăderii fluxului portal; dezvoltării şunturilor arterio-venoase intrahepatice; drenajului aberant prin vv hepatice.

CT în mod spiral cu contrast iodat nonionic şi explorarea *IRM 2D FSPGR în mod dinamic cu Gd* sau *angio-RM* în faze multiple permit încadrarea corectă a acestei entități lezionale (fig. 51.77).

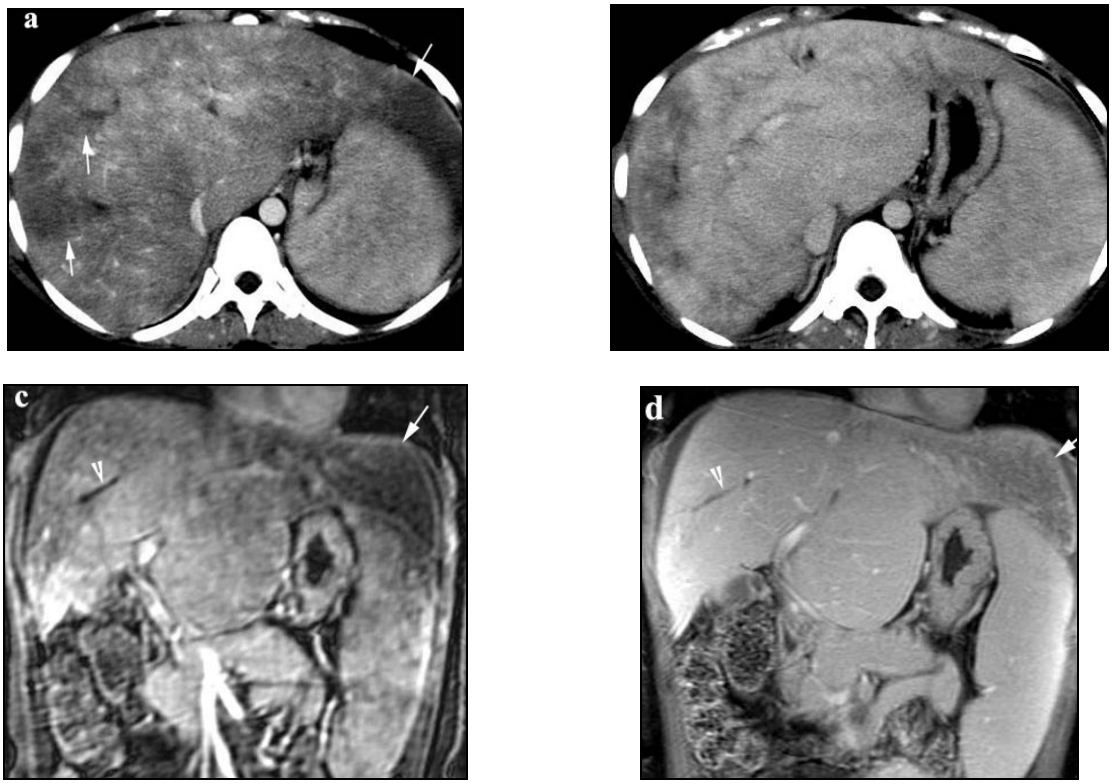


Figura 51.76. Sindrom Budd-Chiari. Evaluare CT post-contrast (a, b) şi RM postGd (c,d): ficat deformat cu incizuri adânci, hipertrofie accentuată de lob caudat; ascită; splenomegalie; hipocaptare periferică (săgeți); tromboză de venă hepatică dreaptă (cap de săgeată).

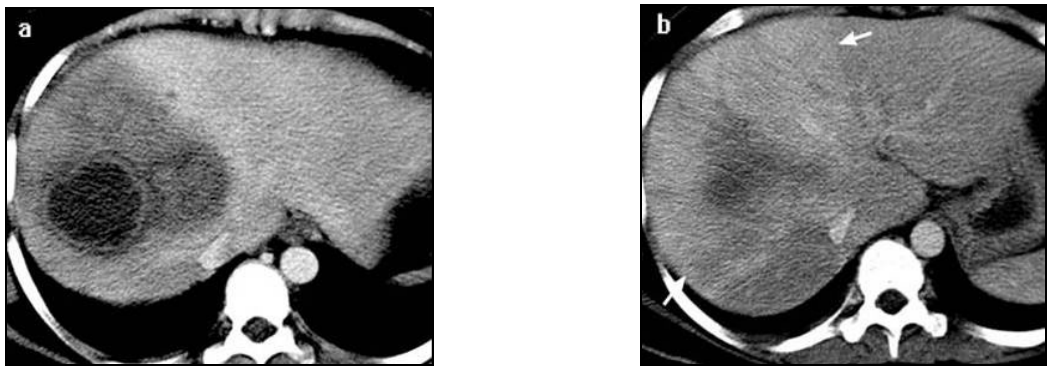


Figura 51.77. Tulburare de perfuzie hepatică (arie hiperfixantă) în adiacența unui voluminos abces hepatic localizat în segmentele VII–VIII hepatice. Evaluare CT post-contrast (a, b).

BIBLIOGRAFIE

1. W. Dahnert. Radiology review manual. Ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003: 657-741.
2. D. Robert, A Watkinson. The liver and spleen în D. Sutton. Textbook of Radiology and Imaging. Ed Elseiver Science, 2003: 737-785.
3. Regent D, Schmutz G, Genin G. Imagerie du foie des voies biliaires et du pancreas. Ed Masson, Paris, 1994: 35-95.
4. M. Prokop, M. Galanski. Computed tomography of the body. Spiral and multislice. Ed. Thieme 2003, 405-477.
5. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA- A practical approach clinical MR imaging. Ed Springer-Verlag, Berlin 1999: 247-272.
6. Gallego C, Velasco M, Marcuello P, Tejedor D, De Campo L, Friera A. Congenital and Acquired Anomalies of the Portal Venous System**.** Radiographics, January 2002; 22: 141-159.
7. Abitt PL. Portal vein thrombosis: imaging features and associated etiologies. Curr Probl Duagn Radiol, 1992; 214: 696-702.

8. Okumura A, Watanabe Z, Dohke M, Ishimori T, Amoh Z, Oda K, Dodo Y. Contrast-enhanced three-dimensional portography. Radiographics, 1999; 19: 973-987.
9. Leyendecker JR, Rivera E, Washburn WK *et al*. MR angiography of the portal venous system: techniques, interpretation, and clinical application. Radiographics; 17:1425-1443.
10. Glassman MS, Klein SA, Spivak W. Evaluation of cavernous transformation of portal vein by magnetic resonance imaging. Clin Pediatr, 1993; 32: 77-80.
11. Yu JS, Kim KW, Sung KB, Lee JT, Yoo HS. Small arterial-portal venous shunts: a cause of pseudolesions at hepatic imaging. Radiology 1997; 203:737-742.
12. Yu JS, Kim KW, Jeong MG, Lee JT, Yoo HS. Nontumorous hepatic arterial-portal venous shunts: MR imaging findings. Radiology, 2000; 217: 750-756.
13. Ito K, Honjo K, Fujita T, Awaya H, Matsumoto T, Matsunaga N. Hepatic parenchymal hyperperfusion abnormalities detected with multisection dynamic MR imaging: appearance and interpretation. J Magn Reson Imaging,1996; 6:861-867.
14. Schlund JF, Semelka RC, Kettritz U, Weeks SM, Kahlenberg M, Cance WG. Correlation of perfusion abnormalities on CTAP and immediate postintravenous gadolinium-enhanced gradient echo MRI. Abdom Imaging 1996; 21:49-52.
15. Al-Damegh S. Budd-Chiari syndrome: a short radiological review. J Gastroenterol Hepatol, 1999; 14: 1057-61.
16. Maetani Y, Itoh K, Haga E, Sakurai T *et al*. Benign hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome. AJR, 2002; 178: 869-875.
17. Noone TC, Semelka RC, Siegelman ES, Balci NC *et al*. Budd-Chiari syndrome: spectrum of appearances of acute, subacute, and chronic disease with magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging, 2000; 11: 44-50.
18. Vilgrain V, Lewin M, Vons C, Denys A *et al*. Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features. Radiology, 1999: 210: 443-450.
19. Kane R, Eustace S. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome; comparison between sonography and MR angiography. Radiology, 1995; 195: 117-121.
20. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Golfieri R, Lencioni R. Large regenerative nodules in Budd-Chiari syndrome and other vascular disorders of the liver: CT and MR imaging findings with clinicopathologic correlation. AJR, 2002; 178: 877-883.
21. Lupescu, D. Cuzino Resonaţă Magnetică Hepato-bilio-pancreatică.Ed Universitară, Carol Davila, 2003, 1-213.
22. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I.Lupescu, M. Boroş Explorarea imagistică. în Chirurgia ficatului, sub redacţia Prof. Dr. I.Popescu, Ed. Universitară Carol Davila, 2004, vol I , pag 211-270.

PATOLOGIA TRAUMATICĂ HEPATICĂ

Stabilirea algoritmului de investigaţie imagistică se face în funcţie de situaţia clinică şi starea hemodinamică a pacientului după principiul utilizării ca metodă de primă intenţie a metodei celei mai bogate în informaţii. Din acest punct de vedere cea mai completă şi rapidă metodă de explorare este CT şi aceasta trebuie practicată sistematic în traumatismele severe abdominale [1–3]. Ecografia şi IRM trebuie utilizate mai degrabă în urmărirea evoluţiei leziunilor sau a complicaţiilor eventuale [4].

Radiografia abdominală simplă poate pune în evidenţă leziuni de tipul fracturilor costale, pneumoperitoneului, corpilor străini radio-opaci etc.

Examinarea *computer-tomografică* permite un bilanţ complet lezional, asupra ficatului şi pediculului vascular, precum şi a celorlalte organe abdomino-pelvine. Obligatoriu se face o achiziţie nativă pentru evidenţierea leziunilor hemoragice, urmată de o achiziţie în mod spiral cu injectare de substanţa de contrast (în timp arterial şi portal). Achiziţiile tardive pot evidenţia extravazarea substanţei de contrast. În condiţii de urgenţă majoră o achiziţie spirală centrată la nivelul abdomenului cu injectare de contrast de la începutul achiziţiei este oportună şi suficientă [5–9].

Arteriografia devine necesară în cazul existenţei unor leziuni arteriale, fistule arterio-portale, hemobilie sau hematoame diagnosticate ecografic sau CT.

Realizarea arteriografiei depinde de starea clinică a pacientului şi cuprinde un bilanţ complet al elementelor arteriale şi venoase. Rolul său este diagnostic şi terapeutic (de exemplu, în cazul hemoragiilor distale se embolizează elementele vasculare responsabile de sângerare).

Existenţa unor leziuni biliare intra- sau extrahepatice pot fi evaluate printr-un examen de *colangio-CT* după injectare de contrast cu eliminare biliară.

Indiferent de metoda utilizată, examenul trebuie să dea informaţii asupra integrităţii parenchimului, a elementelor vasculare şi biliare [8, 9].

LEZIUNILE PARENCHIMATOASE HEPATICE

Pot fi de gravitate variabilă.

CONTUZIA HEPATICĂ

Eco apare ca o plajă hipoecogenă, heterogenă, imprecis delimitată.

CT: plajă, nesistematizată, hipodensă nativ şi neiodofilă [1].

FISURI ŞI FRACTURI PARENCHIMATOASE

Ecografic şi CT: întreruperi de contur, în bandă, superficiale respectiv profunde în cazul fracturilor, asociind frecvent imagini de contuzie sau hematom subcapsular (fig. 51.78).

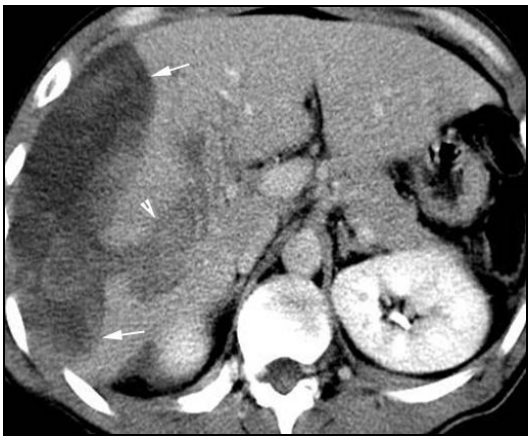


Figura 51.78. Fractură şi hematom subcapsular hepatic. Evaluare CT: bandă hipodensă transversală conectată cu o acumulare heterogenă cu arii hematice incluse localizată subcapsular hepatic.

HEMATOMUL INTRAPARENCHIMATOS

Ecografic: în faza acută apare ca o plajă hiperecogenă, imprecis delimitată (primele 24 ore). În evoluţie se delimitează şi devine iniţial heterogen, apoi hipoecogen sau chiar chistic; apariţia de septuri şi debriuri ecogene sugerează tendinţa spre organizare. Dimensiunile pot diminua până la resorbţie completă în câteva săptămâni sau luni, se poate stabiliza prin transformarea chistică a leziunii (devine transonic) sau poate creşte în cazul unei rupturi secundare. Apariţia de bule de gaz în interior ridică ipoteza unei abcedări a hematomului [3]. *CT*: în faza acută apare ca o leziune nativ hiperdensă şi neiodofilă, ulterior devine hipodensă şi heterogenă (fig. 51.79).

ISCHEMIA ŞI NECROZA HEPATICĂ

CT se evidenţiază un teritoriu mai mult sau mai puţin sistematizat, hipodens, neiodofil; bulele de gaz pot apărea în cazurile de necroză extensivă [3].

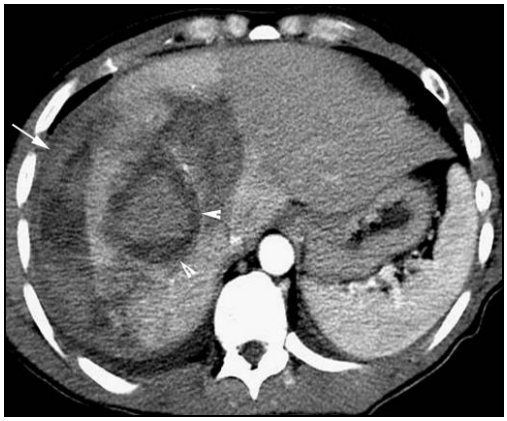


Figura 51.79. Contuzie hemoragică şi colecţie hematică perihepatică. Evaluare CT: leziune heterogenă cu densităţi sanguine incluse localizată în centrul parenchimului hepatic. Hematom perihepatic.

LEZIUNI VASCULARE

HEMATOM SUBCAPSULAR

Ecografic şi CT apare ca o imagine lenticulară, în formă de semilună, localizat între capsula hepatică şi parenchimul hepatic adiacent, pe care îl deformează. Are aceleaşi caracteristici structurale şi evolutive ca şi un hematom intraparenchimatos.

HEMOPERITONEU

Ecografic se evidenţiază o colecţie lichidiană perihepatică, în şanţurile parietocolice sau pelvin, care *CT* este nativ hiperdens (fig. 51.80).

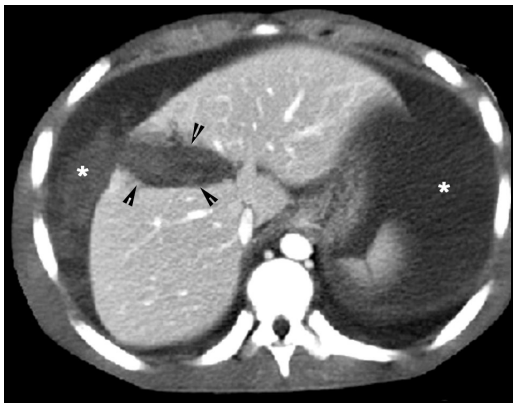


Figura 51.80. Fractură hepatică şi hemoperitoneu. Evaluare CT: soluţie de continuitate în banda în plin parenchim hepatic cu efracţie capsulară şi acumulare heterogenă cu densităţi hematice incluse intraperitoneal.

FRACTURA ARTERIALĂ SAU VENOASĂ

Ecografic sunt dificil de vizualizat direct, chiar în modul Doppler, exceptând situaţiile când este interesat un vas de mare calibru. *CT* poate evidenţia o extravazare de substanţa de contrast în interiorul unei colecţii hemoragice, iar reconstrucţiile MIP şi 3D pot stabili apartenenţa la o anumită structură vasculară.

Angiografia devine necesară pentru un bilanţ complet şi o eventuală corecţie terapeutică.

Fistula arterio-venoasă (portale sau hepatice) şi pseudoanevrismul pot beneficia de o evaluare angio-CT multislice sau angio-RM.

Unele leziuni vasculare traumatice odată identificate şi evaluate pot beneficia de o terapie radio-intervenţională de tratament: embolizare, stentare etc. [9].

LEZIUNI BILIARE

FRACTURA DE CĂI BILIARE INTRA- SAU EXTRAHEPATICE

Sunt dificil de vizualizat direct ecografic sau CT, existenţa lor fiind bănuită în cazul apariţiei unor colecţii cu conţinut biliar.

Colangiografia retrogradă sau *percutanată* sau un examen *de colangio-CT* după injectare de substanţă de contrast cu eliminare biliară poate evidenţia localizarea fracturii şi consecinţele sale (colecţii biliare).

BILIOAME

Pot fi localizate intrahepatic, peri-hepatic sau la distanţă, intraperitoneal. *Ecografic*: colecţii transonice, rotunde, cu contururi nete şi pereţi fini, uneori cu debriuri ecogene în interior. *CT*: colecţii hipodense, neiodofile, au caracterele chistelor, mai puţin pereţii proprii. Dacă sunt voluminoase şi compresive se pot drena percutanat sub ghidaj ecografic sau CT [8].

Existenţa unei hemobilii ridică suspiciunea existenţei unei fistule între o structură vasculară şi un canal biliar, iar obiectivarea sa este adesea foarte dificilă şi necesită o explorare *colangiografică* [9].

BIBLIOGRAFIE

1. W. Dahnert. Radiology review manual. Ed. Lippincott Wiliams & Wilkins, 2003: 657-741.
2. D. Robert, A Watkinson. The liver and spleen în D. Sutton. Textbook of Radiology and Imaging. Ed Elseiver Science, 2003: 737-785.
3. Regent D, Schmutz G, Genin G. Imagerie du foie des voies biliaires et du pancreas. Ed Masson, Paris, 1994: 35-95.
4. M. Prokop, M. Galanski. Computed tomography of the body. Spiral and multislice. Ed. Thieme 2003, 405-477.
5. Shanmuganathan K, Mirvis S, CT scan evaluation of blunt hepatic trauma, Radiol Clinics North Am, 36-2: 399-413, 1998.
6. Patten RM, Spear RP, Vincent LM, *et al.*, Traumatic laceration of the liver limited to the bear area: CT findings in 25 patients, AJR Am J Roentgenol: 160:1019-1022, 1993.
7. Roberts JL, Dalen K, Bosanko CM, Jafi ZHS, CT in abdominal and pelvic trauma, Radiographics 13:735-752, 1993.
8. Denton, JR, Moore EE, Cildwell CM, Multimodality treatment for grade V hepatic injuries: Perihepatic packing, arterial embolization, and venous stenting, J Trauma, 42:964-969, 1997.
9. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I. Lupescu, M. Boroş, Explorarea imagistică în Chirurgia ficatului, sub redacţia Prof. Dr. I.Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I , pag 211-270.

IMAGISTICA TRANSPLANTULUI HEPATIC

Imagistica medicală este esenţială în transplantul hepatic, avand un rol major în efectuarea bilanţului pretransplant precum şi în monitorizarea pacienţilor post transplant. Metodele utilizate sunt: ultrasonografia, CT abdominal (angio-CT şi porto-CT), IRM hepatic (colangio-RM şi angio-RM), colangiografia percutanată sau/şi ERCP, angiografia, biopsia hepatică [1–4, 31].

La metodele diagnostice se adaugă metodele de terapie intervenţională a complicaţiilor drenaj de colecţii, dilatări şi protezări de stenoze biliare şi vasculare, tratamentul percutanat al recidivelor tumorale [31].

EVALUAREA PRE-TRANSPLANT

Obiectivul major al evaluării radiologice este stabilirea anatomiei vasculare, cuantificarea

modificărilor hepatice, determinarea volumului hepatic, identificarea elementelor de HTP şi determinarea existenței unor afecțiuni maligne intra- sau extrahepatice [1, 3, 31].

PROTOCOLUL DE EXAMINARE IMAGISTICĂ

Constă în

1. Ecografie abdominală şi Doppler hepatic.
2. Radiografie pulmonară – incidența postero-anterioară şi profil.
3. CT dublu-spiral (fază arterială şi venoasă); calcularea volumetriei ficatului stâng şi a celui drept.
4. Colangio-RM.
5. Angio-IRM (ARM) cu mapping vascular 3D şi/sau arteriografie în cazuri selectate.

Atât pentru donor cât şi pentru receptor se studiază: vascularizația – arterială, sistemul port, venele hepatice, VCI; circulația colaterală din HTP la receptor:

1. arborele biliar;
2. parenchimul hepatic şi leziunile intraparenchimatoase, volumul hepatic;
3. patologia asociată – ascită, splenomegalie, adenopatii etc.

Un bilanț imagistic complet şi fiabil oferă chirurgului un tablou complet nu numai al afectării hepatice dar şi al anatomiei vasculare şi biliare cu variante anatomice, al anatomiei hepatice cu segmentație, precum şi o evaluare exactă a volumului hepatic, elemente pentru un planning chirurgical virtual, indispensabil în cazul transplantului cu donator viu [4–10].

Ecografia intraoperatorie permite în cazul transplantului cu donor viu identificarea structurilor vasculare de reper în vederea prelevării. Practicată imediat după montajul chirurgical, permite evaluarea reluării fluxului normal în structurile vasculare şi arată reuşita tehnică a intervenției, reprezentând şi un reper pentru monitorizarea ulterioară.

Existența de variante anatomice la donor poate face dificilă intervenția chirurgicală [11, 12, 15, 31–33]. Cunoaşterea acestor variante permite elaborarea unui plan adecvat de reconstrucție arterială şi venoasă. Există câteva anomalii vasculare care pot influența decizia chirurgicală şi tipul reconstrucției vasculare şi acestea trebuie detectate imagistic. Atât angio-CT *multislice*, cât şi angio-RM pot evalua şi detecta variantele arteriale, din circulația portală (fig. 51.81) şi cea a venelor hepatice (fig.51.82).

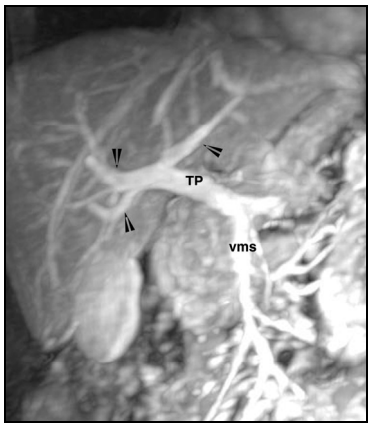


Figura 51.81. Variante anatomice: circulație portală intra-hepatică. Plan coronal MIP post-3D ARM cu Gd: aspect de trifurcație portală (cap de săgeată).

Figura 51.82. Variante anatomice: vene hepatice. Plan coronal T1 FSPGR cu Gd: venă hepatică accesorie ce drenează sângele din segmentul VI hepatic (săgeată).

Artera hepatică comună cu origine în AMS. Existența acestei variante anatomice, cu o arteră situată profund față de vena portă va schimba secvențialitatea anastomozelor portală şi arterială.

Arterele hepatice mici. O arteră cu un calibru de sub 3 mm diametru nu va putea asigura un flux sanguin suficient făcând necesară interpoziția unui grefon aorto-hepatic.

Artera hepatică stângă cu originea în artera coronară gastrică sau ram arterial accesor din artera coronară gastrică.

Stenoza de trunchi celiac. Prezența unei stenoze de trunchi celiac este esențială pentru ficatul transplantat, artera hepatică fiind singura sursă de sânge arterial responsabilă de vascularizația arborelui biliar.

Anevrismele de arteră splenică. Creşterea presiunii în artera splenică secundară cirozei hepatice şi HTP asociate, determină dilatarea şi alungirea arterei splenice cu apariția de anevrisme arteriale. Interesul cunoaşterii acestora este legat de riscul lor crescut de rupere în perioada post-transplant.

Tromboza de venă portă. Deşi inițial acesta reprezenta o contraindicație de transplant actualele tehnici de tratament au înlăturat această problemă. În trombozele întinse este necesară o reconstrucție portală utilizând un grefon din vena iliacă a donorului.

Colangio-RM realizată în incidențe multiple oferă posibilitatea evaluării arborelui biliar normal [16] şi a variantelor anatomice (fig. 51.83).

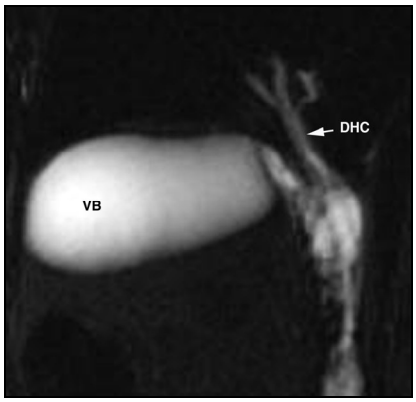


Figura 51.83. Variante anatomice arbore biliar intrahepatic. Plan coronal ssFSE TE lung: aspect de trifurcație biliară înaltă.

EVALUAREA POST-TRANSPLANT

Urmărirea pacienților cu evoluție normală se face ecografic în zilele 1, 3, 7 şi 21, iar ulterior la o lună, la 4 luni, la 1 an etc. Se monitorizează toate structurile vasculare şi parenchimul hepatic [20]. Este esențial pentru radio-imagist să cunoască tipul de montaj chirurgical practicat, mai ales când este vorba de anastomoze atipice [33].

La 10–12 zile se face controlul colangiografic al anastomozei biliare pe tubul T lăsat în calea biliară. Acest tub se poate lăsa pe loc, clampat, pentru 2–3 luni pentru a evalua eventualele pierderi biliare la nivelul anastomozei.

La 4 luni sunt necesare o radiografie de bazin şi de coloană lombară pentru aprecierea efectului corticoterapiei cronice [33].

Imagistic se pot diagnostica şi monitoriza modificările post-transplant şi se pot trata intervențional o parte din complicații – obstrucții biliare, hemoragii, abcese, recidive tumorale [13, 14, 27–33].

ECOGRAFIA

Se face sistematic post-operator, de câteva ori în prima săptămână sau de câte ori se suspectează o complicație. Examinarea este adesea dificilă datorită bandajelor, a plăgii deschise sau a drenurilor şi suturilor. Este obligatorie evaluarea vasculară prin Doppler pulsat, color şi power. Toate structurile vasculare analizate trebuie să fie permeabile, chiar dacă inițial spectrul poate fi diferit de cel obişnuit (fig. 51.84). Uneori, mai ales în primele zile postoperator, precum şi datorită variantelor anatomice şi chirurgicale, artera hepatică este dificil de vizualizat pe traiect, fiind analizabile doar ramurile intrahepatice. Lipsa de identificare ecografică face necesară examinarea CT şi eventual arteriografia.

Elementele venoase nu pun de obicei probleme de detectare. Cea mai obişnuită modificare parenchimatoasă hepatică este hiperecogenitatea periportală, secundară edemului periportal. Existența unei aerobilii este normală în cazul unei anastomoze bilio-digestive. Detectarea unui mic revărsat perihepatic, a unui hematom postoperator sau pleurezia dreaptă sunt considerate normale.

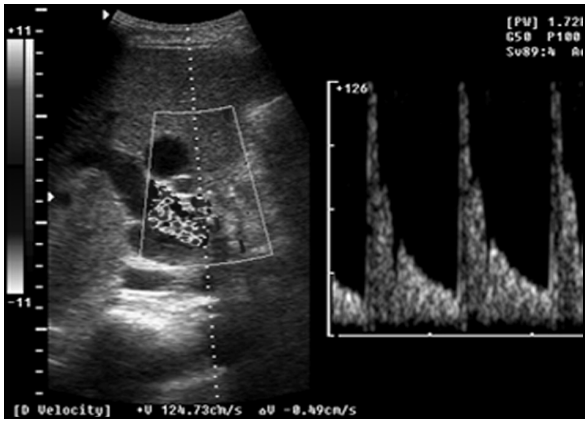


Figura 51.84. Ecografie Doppler ziua 7 post-transplant hepatic: flux arterial cu spectru normal. Flux portal accelerat, aspect normal postoperator.

CT

Este indicată doar dacă examinarea ecografică ridică problema unei complicații sau dacă evoluția clinică este în discordanță cu datele ecografice. Densitatea ficatului trebuie să fie normală şi omogenă înainte şi după injectarea de contrast. Hipodensitatea periportală şi pericavă este normală şi se datorează stazei limfatice. Angio-CT *multislice* cu contrast i.v. are indicație în cazurile în care se suspicionează în urma examenului ecografic o tromboză sau stenoză la nivel arterial.

ARTERIOGRAFIA

Se cateterizează selectiv artera de origine a grefonului şi în funcție de complicație poate fi inițiată o terapie țintită – fibrinoliză, dilatare etc.

COLANGIOGRAFIA

Se face sistematic prin injectare în tubul de dren biliar, mai ales în cazul în care există colestază inexplicabilă. Este necesară o acoperire antibiotică pentru a evita o angiocolită. Dacă nu există tub biliar se face colangiografie percutanată dacă anastomoza este coledoco-jejunală sau colangiografie retrogradă dacă anastomoza este coledoco-coledociană. Colangiografia poate fi înlocuită actualmente de **colangio-RM**.

La pacienții cu coledoco-jejunostomă, căile bilare trebuie să fie complet colabate deoarece nu există sfincter, iar canalul biliar comun nu trebuie să măsoare mai mult de 4 mm. Transplantații cu anastomoză termino-terminală au drenaj normal. Este important de subliniat că arborele biliar al donorului primeşte sânge din artera hepatică şi în cazul unei obstrucții arteriale acesta suferă modificări ischemice, cu apariția de stenoze sau pierderi biliare [33].

COMPLICAȚII

Complicațiile post-transplant pot fi multiple şi cu implicații de gravitate diferită asupra evoluției ulterioare. Cele mai importante sunt reprezentate de complicațiile vasculare, complicații ale sistemului biliar şi de rejetul grefonului.

COMPLICAȚIILE VASCULARE

Includ tromboza sau stenoza de arteră hepatică, venă portă sau vene hepatice [21–23, 28, 32, 33].Tromboza arterei hepatice se supraadaugă pe o stenoză la nivelul anastomozei producându-se în postoperator precoce. Hipertrofia parenchimului hepatic grefat poate duce în timp la comprimarea structurilor portale şi de vene hepatice, modificări ce apar la distanță de actul operator. Ecografia Doppler şi CT sunt metodele imagistice de primă intenție în evaluarea complicațiilor vasculare şi a modificărilor intraparenchimatoase. În stenoza portală sau de vene hepatice, angiografia este indicată pentru evaluarea exactă a stenozei şi în scop intervențional pentru dilatare şi tromboliză.

INFARCTELE HEPATICE SECUNDARE TROMBOZEI ARTEREI HEPATICE

Tromboza arterei hepatice este cea mai frecventă complicație la pacienții transplantați hepatic, putând duce la alte injurii grave : stenoze biliare, fistulă biliară, biliom, infarct hepatic, necroză. Tromboza arterei hepatice este o complicație majoră ce apare mai frecvent la copii (9–42% cazuri) față de adulți (4–12% cazuri). Ecografia în mod Doppler şi CT permit un bilanț complet al trombozei arterei hepatice şi al leziunilor intrahepatice de tip ischemic. IRM oferă o alternativă diagnostică neinvazivă, exhaustivă în bilanțul complicațiilor de tip arterial posttransplant hepatic. Infarctul hepatic apare sub forma unei arii cu topografie periferică de formă triunghiulară, în hiposemnal T1, hipersemal T2, fără gadofilie sau cu o încărcare pătată (fig. 51.85).

TROMBOZA SAU STENOZA DE VENĂ PORTĂ

Complicațiile din circulația portă intra- sau extrahepatică apărute posttransplant hepatic apar cu o incidență cuprinsă între 1 şi 22% din cazuri. Stenoza portală apare mai frecvent după implantarea unui grefon hepatic parțial (fie lob drept, fie lob stâng), (fig. 51.86) decât după un transplant integral de ficat. Factorii de risc incriminați sunt: reducerea fluxului portal, existența de şunturi portosistemice, splenectomia anterioară transplantului, KinKing la nivelul anastomozei porto-portale. Stenoza portală se poate dezvolta lent după transplant hepatic fiind suspectată în context clinic reprezentat de ascită, splenomegalie, varice gastrointestinale.

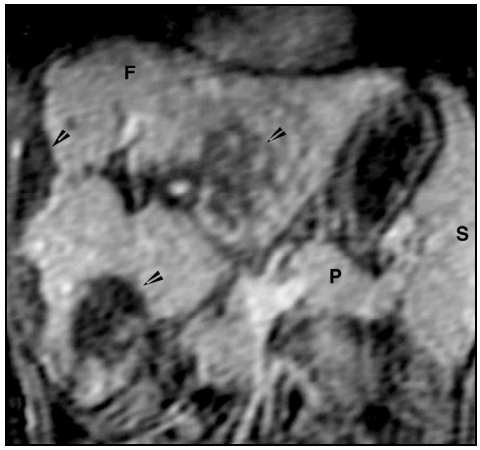


Figura 51.85. Infarcte hepatice multiple. Plan coronal T1 FSPGR cu Gd: multiple zone în hiposemnal T1, negadofilice, triunghiulare cu baza la periferie şi vârful spre hil, predominant periferice cu aspect de leziuni vasculare în stadiul de necroză (cap de săgeată).

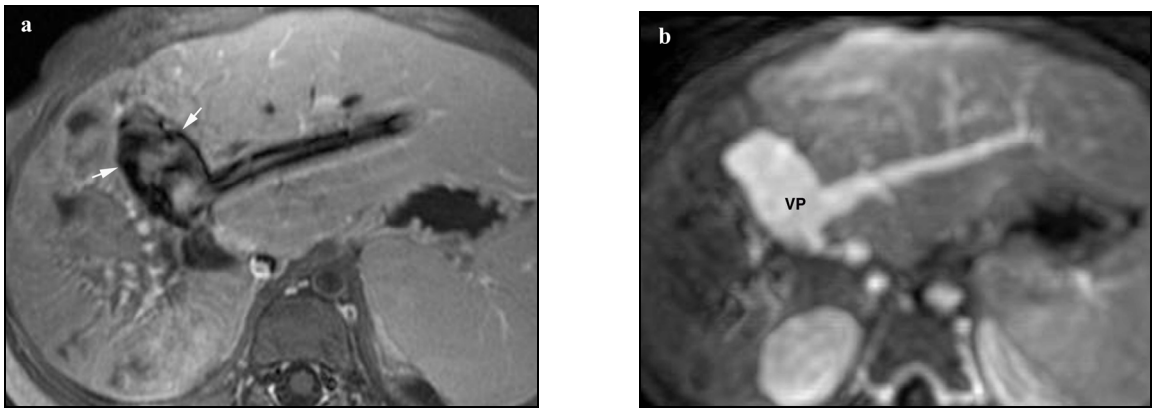


Figura 51.86. Stenoză porto-portală şi dilatație pseudoanevrismală a portei grefonului. a. Plan Axial T1 SE: dilatație pseudoanevrismală, fusiformă de venă portă cranial de anastomoza porto-portală şi turbulențe de flux endolumenale; b. Plan axial T1 MIP post 3D ARM cu Gd: opacifiere omogenă dilatației de venă portă şi a ramului portal intrahepatic ce deserveşte grefonul hepatic (lob stâng).

Diagnosticul precoce al trombozei portale este important pentru a împiedica extensia trombozei pe ramurile portale intrahepatice ce ar duce la necesitatea unui retransplant hepatic. Eco-Doppler permite un diagnostic rapid şi neinvaziv. În situațiile neconcludente sau pentru a aprecia cu exactitate extensia trombozei portale pe ramurile intrahepatice examenul angio-CT în timp portal sau realizarea unei angio-RM în faze multiple permit cartografierea exactă a extensiei procesului trombotic. Trombul se prezintă sub forma unei imagini lacunare ce ocupă total sau parțial lumenul venei porte periferic evidențiindu-se existența unei prize de contrast lineare ce corespunde încărcării structurilor de tip *vasa vasorum* parietale [32, 33].

CONGESTIA HEPATICĂ DATORATĂ STENOZEI ANASTOMOZEI VENELOR HEPATICE

Acest tip de complicație apare în grefa de ficat de la donatorii vii, anastomoza în aceste cazuri fiind de tip termino-terminal sau mai rar termino-lateral. Secundar stenozei de venă hepatică se produce ascită, congestie hepatică sau varice. În unele cazuri, ecografia Doppler, nu permite evidențierea zonei de stenoză, fiind necesară o explorare angio-CT sau angio-RM. ARM evidențiază modificări, ce caracterizează congestia hepatică (imagini nodulare cu gadofilie pozitivă separate de zone în bandă hipofixante) secundare blocajului căilor venoase eferente. Stenoza venei hepatice poate fi evidențiată în reconstrucțiile

MPR şi MIP. Venografia permite bilanţul complet şi oferă posibilitatea tratamentului endovascular de dilatare cu balon.

COMPLICAŢII BILIARE

Complicaţiile biliare reprezintă, cu toate progresele tehnice realizate şi tratamentul imunosupresor, o importantă cauză de morbiditate postransplant hepatic. Incidenţa acestor complicaţii este de aproximativ 13–19% din cazuri, fiind mai mare la copii unde poate ajunge la o frecvenţă de 48%. Complicaţiile includ stenoza la nivelul anastomozei bilio-digestive, fistula biliară, litiaza de CBIH sau CBP, biliomul.

Mecanismul de producere constă în diminuarea fluxului din artera hepatică secundară stenozei sau trombozei ce poate duce la necroza epiteliului ductului hepatic cu apariţia de bilioame, abcese sau fistule biliare [32, 33].

Stenozele anastomotice determină apariţia de colangite, CPMR şi sau colangiografia tanshepatică având rol în bilanţul exact al anastomozei.

Examenul IRM evidenţiază existenţa de multiple zone de stenoză ce interesează ductul hepatic comun şi sau hepaticul drept şi stâng cu dilataţie în amonte. Se pot asocia traiecte fistuloase şi imagini de tip lacunar intraductale sugestive pentru calculi (fig. 51.87).

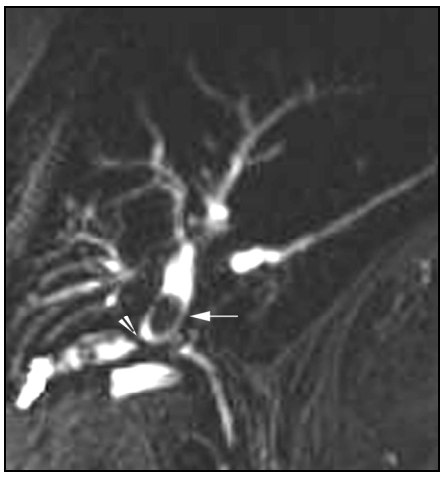


Figura 51.87. Stenoză anastomoză bilio-digestivă şi litiază duct hepatic comun. Plan coronal ssFSE TE lung: aspect în deget de mănuşă al CBP cu amputaţie la nivelul anastomozei; imagine lacunară (calcul) proiectată central; absenţa aerobiliei este sugestivă pentru disfuncţionalitatea şi obstrucţia anastomozei biliodigestive.

DILATAŢIE DE CĂI BILIARE INTRAHEPATICE

Dilataţia de CBIH discretă nu este specifică pentru stenoza anastomozei bilio-digestive, aceasta fiind de regulă observată la pacienţii cu transplant hepatic [19]. Apariţia febrei, icterului reprezintă semne de alarmă pentru o colangită secundară stenozei anastomozei biliodigestive.

LITIAZĂ DE CĂI BILIARE INTRAHEPATICE

Mai mulţi factori sunt incriminaţi în producerea de calculi sau sludge la nivelul CBIH. Cel mai redutabil este ischemia secundară stenozei sa trombozei de arteră hepatică ce duce la formarea de detritusuri necrotice de epiteliu biliar. Persistenţa noroiului biliar duce în timp la formarea de calculi [24, 32, 33].

BILIOM INTRAHEPATIC

Biliomul intrahepatic se prezintă sub forma unei leziuni chistice ce comunică cu arborele biliar. Biliomul intrahepatic se produce secundar ischemiei peretelui ductului biliar la pacienţii cu tromboză de arteră hepatică. Bilioamele se pot infecta dând naştere la abcese [33].

ALTE COMPLICAŢII

Infiltratul periportal

Apare precoce în postransplant hepatic şi la pacienţii cu ascită. Nu constituie un semn suficient de sensibil şi specific pentru rejetul acut. Substratul este reprezentat de limfedemul secundar întreruperii vaselor limfatice periportale [25].

Colecţii fluide focalizate

Colecţiile fluide închistate apar frecvent posttransplant hepatic. În aceste colecţii sunt încadrate hematoame, bilioame, ascite focalizate (fig. 51.88). Chiar în lipsa unui tratament, în timp aceste colecţii tind să-şi reducă aria de proiecţie, în unele cazuri impunându-se însă drenaj percutanat.

Abcesele hepatice se detectează şi tratează ecografic sau CT. Drenajele colecţiilor se fac cu precauţie la cei cu tulburări de coagulabilitate [33].

Complicații pleuro-pulmonare

Atelectazia, pleurezia (mai ales dreaptă) sunt obişnuite precoce post-operator. Se pot asocia cu pneumonia sau colabarea unui plămân. O pareză de nerv frenic drept apare secundar lezării sale în timpul pensării venei cave suprahepatice. Radiografia pulmonară în dinamică completată în cazurile complicate de CT pune diagnosticul şi permite monitorizarea în evoluție [33].

Steatoză hepatică

Steatoza hepatică posttransplant apare ca răspuns a reacțiilor toxice asupra hepatocitelor ce pot fi determinate de hiperalimentație

Determinări limfoproliferative post-transplant hepatic

Pacienții ce sunt supuşi unui tratament imunosupresiv prezintă risc crescut de a dezvolta neoplazii. Virusul Ebstein-Barr a fost asociat dezvoltării de limfoame sau sindroame limfoproliferative la pacienții transplantați hepatic aflați sub tratament imunosupresiv [26, 30, 32, 33]. În aceste cazuri examinarea CT şi sau IRM poate depista existența de adenopatii extraperitoneale ce asociază în unele cazuri leziuni tumorale de tip nodular intrasplenic, intrahepatic sau tumori de intestin subțire.

REJETUL GREFEI

Diagnosticul de rejet este de excludere, după eliminarea altor complicații chirurgicale de tip biliar sau vascular şi se pune numai bioptic. Imagistica nu are criterii absolute de diagnostic al rejetului fiind utilă de fapt în diagnosticul diferențial cu anomaliile hepatice secundare obstrucției vasculare [29, 31]. Imagistica respectiv ecografia poate decela modificarea fluxului arterial – spectru arterial de înaltă rezistență în asociere cu scăderea sau dispariția periodicității venelor hepatice. În evaluarea CT se poate detecta modificarea regiunii periportale cu apariția unui inel periportal hipodens [33].

În *rejetul acut,* IRM poate îmbrăca aspectul întâlnit în colangita sclerozantă primitivă [32].

În *rejetul cronic*, se constată un aspect de arbore sărac ce poate asocia neregularități parietale la nivelul ductului hepatic comun şi sau a canalului hepatic drept şi stâng (fig. 51.89).

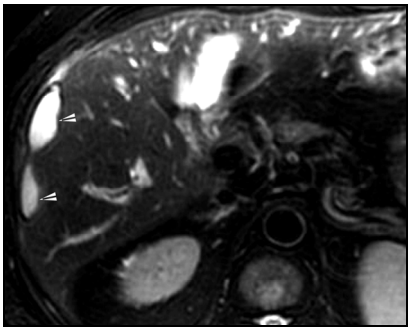


Figura 51.88. Colecții fluide subcapsulare hepatice. Plan axial T2 FSE FS: acumulare în hipersemnal T2 delimitată de un fin halou în hiposemnal T2 (depozite de hemosiderină), bilobată subcapsulară hepatică (cap de săgeată) cu aspect de colecție hematică degradată.

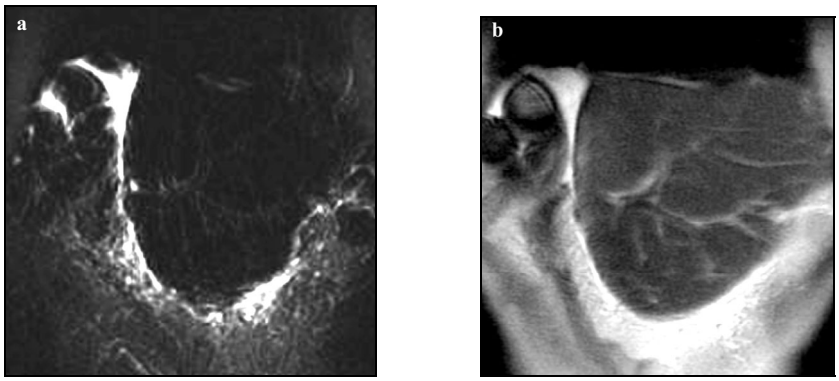


Figura 51.89. Rejet cronic: a. plan coronal ssFSE TE lung: aspect de arbore biliar sărac; minimă acumulare fluidă perihepatică; b. plan coronal ssFSE TE scurt: hipersemnale T2 în benzi periportale cu substrat inflamator-edematos.

BIBLIOGRAFIE

1. M. Prokop, M. Galanski. Computed tomography of the body. Spiral and multislice. Ed. Thieme 2003, 405-477.
2. Bassignani MJ, Fulcher AS, Szucs RA, Chong WK *et al*. Use of imaging for Living Donor Liver Transplantation. Radiographics, 2001; 21: 39-52.
3. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA- A practical approach clinical MR imaging. Ed Springer-Verlag, Berlin 1999: 247-272.
4. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H *et al*. Living related liver transplantation in adults. Ann Surg, 1998; 227: 269-274.
5. Ikai I, Morimoto T, Yamamoto T *et al*. Left lobectomy of the donor: operation for larger recipients in living related liver transplantation. Transplant Proc, 1996; 28: 56-58.
6. Lo CM, Fan ST, Chan JKF, Wei W *et al*. Minimum graft volume for succesful adult-adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. Transplantation, 1996; 62: 696-698.
7. Kiuchi T, Kasahara M, Kenji U *et al*. Impact of graft size mismatching on the graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation, 1999; 67: 321-327.
8. Marcos A, Fisher RA, Ham JM *et al*. Right lobe living donor living transplantation. Transplantation 1999; 686: 798-803.
9. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. Liver transpl, 2000; 6: 3-20.
10. Lo CM, Fan ST, Liu CL *et al*. Adult-to adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. Ann Surg, 1997; 26: 261-270.
11. Wind P, Douard R, Cugnenc PH, Chevallier JM. Anatomy of the common trunk of the middle and left hepatic veins: application of liver transplantation. Surg Radiol Anat, 1999; 21:17-21.
12. Huang TL, Cheng VF, Chen CL, Chen TY, Lee TY. Variants of bile ducts: clinical application in the potential donor of living-related hepatic transplantation. Transplant Proc, 1996; 28: 1669-1670.
13. Ohkohchi N, Katoh H, Orii T, Fujimori K *et al*. Complications and treatments of donors and recipients in living related liver transplantation. Transpl Proc 1998; 30: 3218-3220.
14. Grewal HP, Thistlethwaite JR, Loss GE şi colab. Complications in 100 living- liver donors. Ann Surg, 1998; 228: 214-219.
15. Yamaoka Y, Morimoto T, Inamoto T *et al*. Saftey of the donor in living-related liver transplantation: an analiysis of 100 parental donors. Transplantation 1995; 59: 224-226.
16. Fulcher AS, Turner MA. Orthotopic Liver Transplantation: Evaluation with MR Cholangiography. Radiology, 1999; 211: 715-722.
17. Pavone P, Laghi A, Catalano C *et al*. MR cholangiography in the examination of patients with biliary-enteric anastomoses. AJR, 1997; 169: 807-811.
18. Laor T, Hoffer FA, Vacanti JP, Jonas MM. MR cholangiography in children after liver transplantation from living related donors. AJR, 1998; 170:683-687.
19. Campbell WL, Sheng R, Zajko AB, Abu-Elmagd K, Demetris AJ. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. Radiology, 1994; 191:735-740.
20. Ametani F, Itoh K, Shibata T, Maetani Y *et al*. Spectrum of CT findings in pediatric patients after partial liver transplantation. Radiographics, 2001; 21: 53-63.
21. Holbert BL, Campbell WL, Skolnick ML. Evaluation of the transplanted liver and postoperative complications. Radiol Clin North Am, 1995; 33: 521-540.
22. Langnas A, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW. Vascular complications after orthotoptic liver transplantation. Am J Surg, 1991; 161: 76-83.
23. Lee J, ben-Ami T, Yousefzadeh D *et al*. Extrahepatic portal vein stenosis in recipients of living-donor allografts: Doppler sonography. AJR, 1996; 167: 85-90.
24. Sheng R, Ramirey CB, Zajko AB, Campbell WL. Biliary stones and sludge in liver transplant patients: a 13-year experience. Radiology, 1996; 198: 243-247.
25. Stevens SD, Heiken JP, Brunt E *et al*. Low attenuation periportal collar in transplanted liver is not reliable CT evidence of acute allograft rejection. AJR, 1991; 157: 1195-1198.
26. Pickhardt PJ Siegel MJ. Posttransplatation limphoproliferative disorder of the abdomen: CT evaluation in 51 patients. Radiology 1999; 213: 73-78.
27. Quiroga S, Sebastià MC, Margarit C, Castells L, Boyé R, Castells AA. Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Spectrum of Findings with Helical CT. Radiographics, 2001;21:1085-1102.
28. Pandharipande V, Lee VS, Morgan GR, Teperman LW *et al*. Vascular and Extravascular Complications of Liver Transplantation: Comprehensive Evaluation with Three-Dimensional Contrast-Enhanced Volumetric MR Imaging and MR Cholangiopancreatography. AJR, 2001; 177: 1101-1107.
29. Ito K, Siegelman ES, Stolpen AH, Mitchell DG. MR Imaging of Complications After Liver Transplantation. AJR, 2000; 1: 1145 - 1149.
30. Pickhardt PJ, Siegel MJ, Hayashi RJ, Kelly M. Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in Children: Clinical, Histopathologic, and Imaging Features. Radiology, 2000; 217: 16-25.
31. Bücheler E, Nicolas V, Broelsch CE, Rogiers X, Krupiski G. Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation. Ed Springer-Verlag, Berlin 2003.
32. Lupescu, D. Cuzino Rezonaţă Magnetică Hepato-biliopancreatică. Ed Universitară, Carol Davila, 2003, 1-213.
33. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I. Lupescu, M. Boroş Explorarea imagistică. în Chirurgia ficatului, sub redacţia Prof. Dr. I.Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I , pag 211-270.

METODE IMAGISTICE INTERVENTIONALE DE DIAGNOSTIC ŞI TERAPIE

Indicaţiile şi contraindicaţiile tehnicilor intervenţionale mini-invazive trebuie cunoscute şi respectate ţinând cont de particularităţile fiecărui caz şi de faptul că există riscul apariţiei de complicaţii [1, 2]. Tehnicile de drenaj sau tratament vascular sunt deseori dificile şi necesită o echipă de radiologi specializată în procedurile intervenţionale.

PUNCŢIA HEPATICĂ DIAGNOSTICĂ

Puncţia hepatică (PH) este o metodă intervenţională ce permite obţinerea unui fragment de ţesut (puncţie biopsie) sau a unui aspirat tisular (puncţie citologică) cu ajutorul căruia se poate avansa în diagnosticul histopatologic al unei afecţiuni hepatice [3–5].

INDICAŢII

Indicaţiile puncţiei hepatice sunt multiple. Majoritatea modificărilor tisulare hepatice detectabile imagistic pot beneficia de o biopsie percutanată, indiferent dacă se referă la leziuni focalizate sau la afecţiuni difuze. Cele mai multe biopsii vizează procese tumorale maligne sau benigne, dar metoda este indicată şi în investigarea patologiei de tip infecţios sau inflamator.

Pregătirea pacientului este minimă şi se poate realiza şi în condiţii de ambulatoriu printr-un tratament analgezic şi sedativ, la care se asociază antibioterapie per os dacă există risc de suprainfectare sau pacienţi cu tare imunologice. Gestul se practică sub anestezie locală.

Cea mai importantă condiţie pentru practicare unei puncţii hepatice este detectarea leziunii şi existenţa unei căi de abord adecvate, care să evite structurile vasculare sau digestive. Ghidajul se face ecografic (cel mai frecvent) sau printr-o altă metodă radiologică – tomografie computerizată, radioscopie şi în condiţii speciale şi cu materiale compatibile prin IRM [5–8]. Indiferent de ghidaj se recomandă ca traiectul acului până la leziunea ţintă să se facă întotdeauna prin parenchim hepatic normal, înlăturând astfel riscul unei hemoragii.

Alegerea între practicarea unei biopsii sau a unei puncţii citologice ţine de caracteristicile vasculare lezionale, de raporturile vasculare, de bilanţul sanguin al pacientului. Diagnosticul unei hepatopatii difuze necesită obţinerea unui fragment bioptic. Pentru o leziune focalizată de obicei o puncţie aspirativă citologică este suficientă.

Există multiple tipuri de ace, diferite în funcţie de sistemul de tăiere. Alegerea tipului de ac şi a dimensiunilor acestuia se face în funcţie de tipul leziunii. Cu cât dimensiunile acului şi ale fragmentului sunt mai mari cu atât creşte acurateţea diagnosticului histologic dar creşte şi riscul complicaţiilor, mai ales de tip hemoragic.

CONTRAINDICAŢII

Principalele contraindicaţii ale PH sunt: tulburări ale bilanţului de coagulare, lipsa unei căi de abord adecvate, pacient necooperant, ascita voluminoasă.

În cazul unor leziuni hipervascularizate – hepatocarcinom, hemangiom hepatic sau când este vorba de leziuni de mici dimensiuni situate în vecinătatea unor structuri vasculare importante, se preferă puncţia citologică, cu ac atraumatic tip Chiba.

COMPLICAŢII

Complicaţiile post-PH sunt puţine şi apar în general în primele 12–24 ore. Principala complicaţie este durerea care poate persista 2–3 zile. Alte complicaţii (sângerarea intratumorală, ruptura tumorală cu hemoperitoneu, suprainfectare) sunt rare şi sunt secundare nerespectării contraindicaţiilor sau unei tehnici inadecvate.

DRENAJUL COLECŢIILOR HEPATICE ŞI PERIHEPATICE

Colecţiile intra-hepatice (bilioame, abcese) sau peri-hepatice pot fi tratate imagistic intervenţional. Drenajul percutanat poate face diagnosticul pozitiv al conţinutului unei colecţii: puroi, bilă,

sânge. În cazul unor colecții mici tratamenul percutanat poate fi complet curativ, reducând sepsisul şi ameliorând rapid simptomatologia pacientului. În cazul colecțiilor multiple sau la pacienții tarați abordul percutanat poate temporiza evoluția bolii permițând o intervenție chirurgicală în condiții clinice ameliorate [44].

Contraindicațiile sunt puține şi sunt reprezentate de inconveniente de ordin tehnic (lipsa căii de abord, structuri vasculare de vecinătate) sau de perturbări ale bilanțului de coagulare.

Manevra se practică sub medicație anxiolitică şi anestezie locală. Ghidajul se face sub control, ecografic, CT (fig. 51.90) sau radioscopic, cel mai frecvent prin tehnica Seldinger. După puncția colecției, sub control radioscopic se introduce în cavitate un ghid pe care se inseră o sonda multi-perforată. Se fac prelevări pentru analize bacteriologice, citologice şi chimice. Injectarea de substanță de contrat iodată prin dren permite verificarea poziției şi eficacității drenajului [9–12].

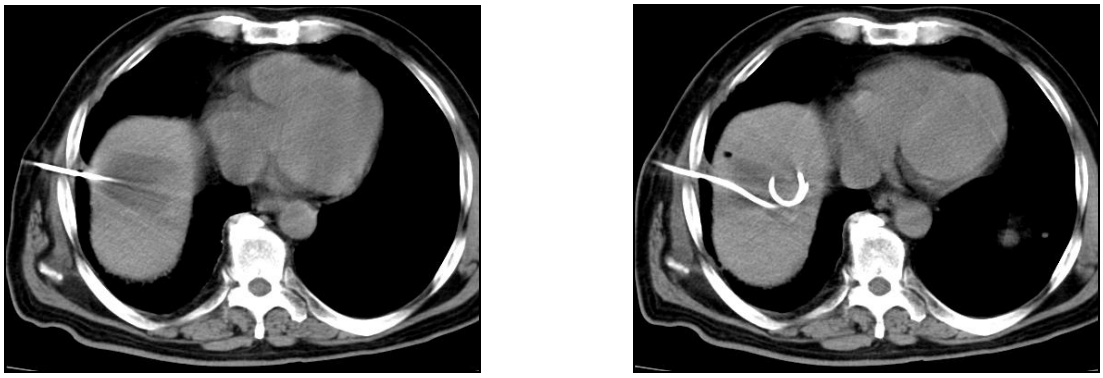


Figura 51.90. Drenaj percutanat sub ghidaj CT al unui abces hepatic de segmente VII–VIII (a, b).

Sonda se lasă în sifonaj şi permeabilitatea sa va fi menținută obligatoriu prin spălaturi cu ser fiziologic la care se pot adăuga agenți antiseptici (betadină) dacă este vorba de un abces necomplicat cu o fistulă biliară [44] .

Complicațiile sunt puține, cele mai importante fiind hemoragia, şocul septic, puncționarea accidentală a unui vas sau a unei structuri digestive.

Evoluția colecției se apreciază ecografic. Durata menținerii unui drenaj variază de la câteva zile la câteva luni, până la dispariția totală a colecției şi depinde de natura leziunii inițiale precum şi de respectarea tratamentului post-drenaj.

DRENAJUL BILIAR

Indiferent de etiologia obstacolului biliar (tumoral benign sau malign, fibroză, colangită, litiază intra- sau extrahepatică) gestul terapeutic de ales este drenajul. Acesta permite fie rezolvarea percutanată a obstacolului (protezare, dilatare), fie stabilizează funcția hepatică în vederea intervenției chirurgicale. Abordarea poate fi percutanată sau endoscopică (ERCP).

INDICAȚIILE

Sunt reprezentate de: tratarea unei colangite şi a sepsisului asociat, secundare obstrucției biliare; tratarea icterului obstructiv simptomatic de origine benigna sau malignă; tratarea icterului obstructiv asimptomatic în vederea chimioterapiei; tratamentul unor plăgi şi fistule biliare; tratamentul unor afecțiuni de duct biliar – litiaza, stenoze biliare sau de anastomoze bilio-digestive; tratamentul stenozei de anastomoză biliară în transplant hepatic; biopsia unor stenoze biliare; decompresie biliară şi protezare preoperatorie, cu ameliorare clinică şi asistare a reconstrucției biliare in timpul operator.

Evaluarea imagistică prealabilă este obligatorie, constând într-o evaluare ecografică şi în colangio-IRM.

Manevra se practică sub anestezie generală sau neurolepanalgezie, în condiții de bloc operator [13–18].

Într-o primă etapă se face o colangiografie diagnostică prin puncționarea sub ghidaj ecografic a unei căi biliare intrahepatice. Aceasta permite o caracterizare exactă a numărului şi dimensiunilor obstacolului precum şi a extensiei acestuia cu evaluarea arborelui biliar afectat. Apoi sub control radioscopic se puncționează transhepatic o cale biliară cu un ac cateter pe care se introduce un fir ghid – tehnica Seldinger. Pe ghid se insera o sondă multiperforată definitivă [44].

DRENAJUL BILIAR EXTERN

Drenajul biliar este extern dacă nu se poate depăşi stenoza, iar drenul se lasă în sifonaj, caz în care bila drenează în exterior. Dacă stenoza poate fi depăşită **drenajul este intern-extern** sau **internalizat**, iar bila se scurge în duoden sau în ansa de anastomoză prin capătul intern al drenul, capătul extern al drenul fiind închis şi utilizat numai pentru spălaturi sub prescripție medicală (fig. 51.91). Internalizarea este uneori dificilă într-o primă etapă, dar se poate face după câteva zile de la drenajul extern.

În cazul stenozelor care implică cele două canale hepatice sau mai multe cai biliare segmentare este necesar un drenaj multiplu. Drenajul biliar este eficace în 70–90% din cazuri.

Drenajul percutanat este o metodă invazivă, efectuarea sa in condiții de securitate necesitând o echipă de radiologi antrenată. Complicațiile pot fi de gravitate variabilă şi cunoaşterea lor este obligatorie: hemoragie şi hemobilie secundare unei lezări vasculare, şocul septic, pneumotoraxul, peritonita biliară etc.

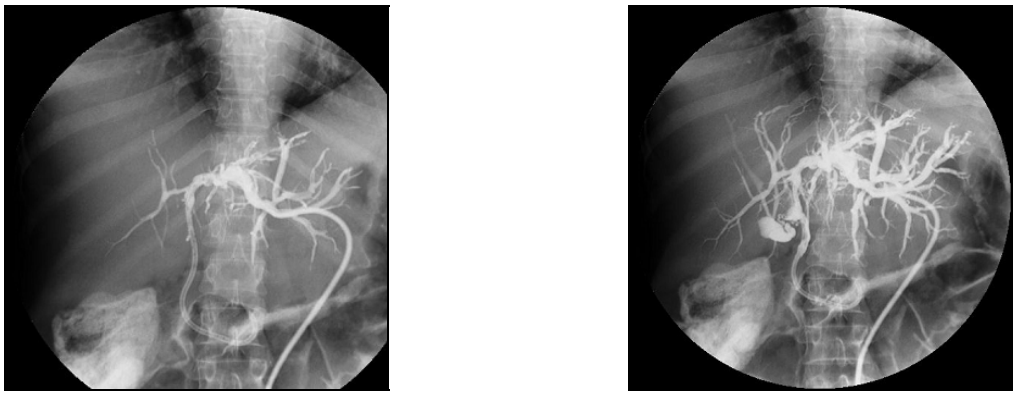


Figura 51.92. Colangiocarcinom cu stenoză de canal hepatic comun şi dilatație de căi biliare intrahepatice. Drenaj biliar extern-internalizat – cateterul de drenaj este introdus prin în caile biliare stângi şi coborât prin calea biliară principală în duoden (a, b).

Odată drenajul constituit se pot efectua manevre de dilatare cu un cateter balonet şi de protezare. Utilizarea de proteze de plastic, care pot fi ulterior înlocuite, este recomandată la pacienții cu obstrucție malignă sau benignă. Plasarea de stenturi este contraindicată atâta timp cât există o terapie chirurgicală viabilă. Stenturile metalice sunt indicate în tratamentul paliativ al obstrucțiilor maligne depăşite chirurgical [16–18, 44].

TRATAMENTUL PERCUTANAT AL LEZIUNILOR CHISTICE HEPATICE

Tratamentul intervențional poate reprezenta o alternativă simplă şi eficace în tratamentul leziunilor chistice hepatice atât în polichistoza hepatică cât şi în chistele hidatice.

Chistele hepatice. Chistele hepatice voluminoase, compresive pot fi sclerozate prin injectare percutanată de alcool 95º. Dacă ele sunt complicate (sângerare, suprainfectare) beneficiază de drenaj percutant.

Manevra se face după caz sub neuroleptanalgezie sau anestezie generală. Sub ghidaj ecografic sau CT se injectează intrachistic alcool absolut, doza variind în funcție de dimensiunile leziunii (10–100 ml). După 15–20 minute timp în care acesta acționează asupra pereților, conținutul chistului este evacuat complet (fig. 51.92). Tratamentul se face în una sau mai multe şedințe repetate la 2–3 zile interval [19–23].

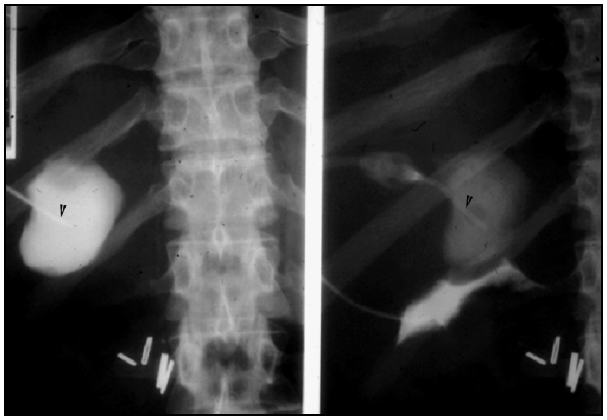


Figura 51.92. Alcoolizare de chist hepatic. Opacifirea cu substanţă de contrast a cavităţii chistice (a) şi evacuarea leziunii după alcoolizare (b). Se vizualizează intrachistic acul-cateter.

Chistele hidatice. Leziunile chistice hidatice pot fi tratate prin aceeaşi metodă injectându-se intrachistic fie alcool 95^0, fie soluţie salină hipertonă. Aceste substanţe produc ratatinarea chistului, decolarea membranei proligere şi deci moartea parazitului. Opţional un dren se lasă în leziune pentru a facilita mai multe şedinţe şi pentru a evacua materialul hidatic mort [44].

TRATAMENT PERCUTANAT AL TUMORILOR MALIGNE HEPATICE

Singura terapie cert eficace, în cazul tumorilor maligne hepatice şi cu impact asupra supravieţuirii pacienţilor este cea chirurgicală. Coexistenţa unei hepatopatii cronice, a unui ficat prea mic pentru o hepatectomie segmentară, numărul, dimensiunile sau tipul de leziuni, existenţa unei invazii vasculare, pot limita sau chiar contraindică intervenţia chirurgiclă. Imagistica intervenţională propune mai multe soluţii care singure sau asociate pot duce la vindecare, la stabilizarea leziunilor în vederea unui act chirurgical (hepatectomie, transplant hepatic) sau constituie doar o variantă paleativă.

Metodele cele mai utilizate sunt reprezentate de alcoolizare, chemoembolizare lipiodolată, tratament prin radiofrecvenţă, termoterapie sau crioterapie [24–26, 29–31]. În ultimii ani două alte metode au început să se impună – laser-terapia şi terapia genică [27, 32, 33]. Menţionăm aici şi embolizarea unui ram de venă portă ca gest preoperator, în vederea unei hepatectomii ulterioare [44].

ALCOOLIZAREA TUMORILOR HEPATICE

Injectarea percutanată de etanol (PEI) este considerată ca o alternativă a intervenţiei chirurgicale în cazul pacienţilor cu carcinom hepatocelular grefat pe ficat cirotic [44], dacă acesta este unic şi de mici dimensiuni (se admit leziuni sub 3–5 cm diametru şi mai puţin de trei ca număr).

Ghidajul este ecografic sau CT sub neurolepanalgezie sau anestezie generală. Gestul terapeutic constă în injectarea intratumorală de alcool 95º. Tehnica utilizată şi doza se adaptează în funcţie de tipul şi numărul leziunilor tumorale, de starea ficatului şi de evaluarea circulaţiei portale. Numărul de şedinţe variază în funcţie de răspunsul tumoral apreciat prin persistenta ţesutului tumoral activ evaluată ecografic şi CT (fig. 51.93).

CHIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIALĂ LIPIODOLATĂ

Este o metodă de tratament pe cale arterială a uneia sau mai multor tumori hepatice primitive prin injectarea unui produs antimitotic (Adriablastine sau Cysplatine) asociat cu Lipiodol ultrafluid. O embolizare temporară (material resorbabil) sau definitivă (spirale, particule emboligene) poate completa tratamentul. Agentul chimioterapic acţionează direct la nivelul leziunii, iar Lipiodolul şi embolizarea prelungesc şi potenţează efectul acestuia [44] .

Contraindicaţiile sunt legate de alterarea majoră a funcţiei hepatice, alterarea bilanţului de coagulare, leucopenie. La acestea se adaugă alergia la substanţa de contrast. Existenta unei tromboze de venă portă sau a unei hipertensiuni portale grave, contraindică embolizarea arterială.

Sub anestezie locală se puncţionează prin tehnica Seldinger artera femurală (cel mai frecvent la dreapta). După efectuarea unui bilanţ arterial şi venos local complet, cu evaluarea arterelor hepatică şi mezenterică, a returului venos portal şi a parenchimului hepatic se cateterizează artera hepatică cu plasare cât mai selectivă a cateterului în vecinătatea tumorii (fig. 51.94). La acest nivel se injectează Adriablastine în emulsie cu Lipiodol. Dacă există mai multe leziuni doza se fracţionează în funcţie de teritoriul vascular ce urmează a fi abordat. În final, artera sau ramurile arteriale se embolizează [44].

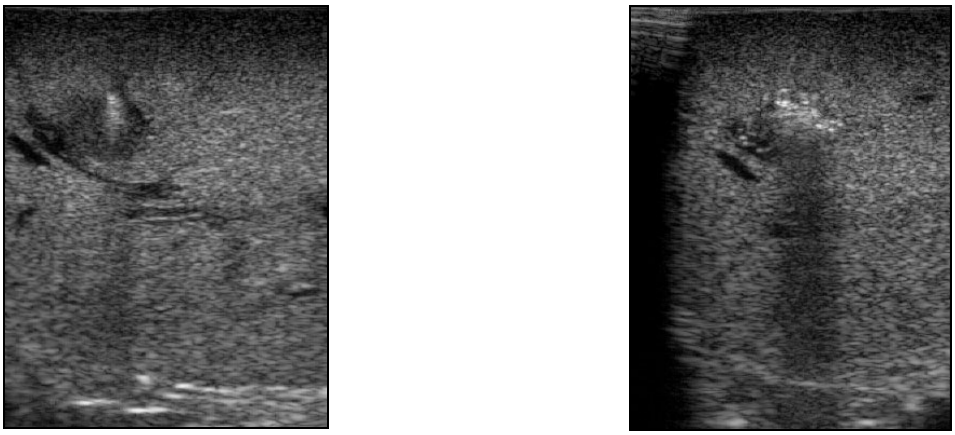


Figura 51.93. Metastaza hepatică colonică. Distrucție prin alcoolizare sub ghidaj ecografic intraoperator (a, b).

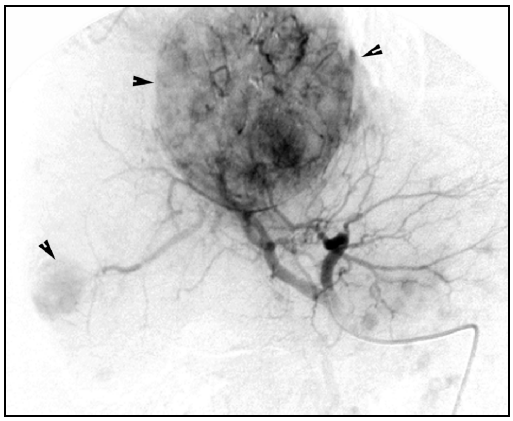


Figura 51.94. Arteriografie hepatică selectivă. Evidențierea a două leziuni nodulare hipervascularizate arterial – carcinom hepatocelular. S-a practicat CEL.

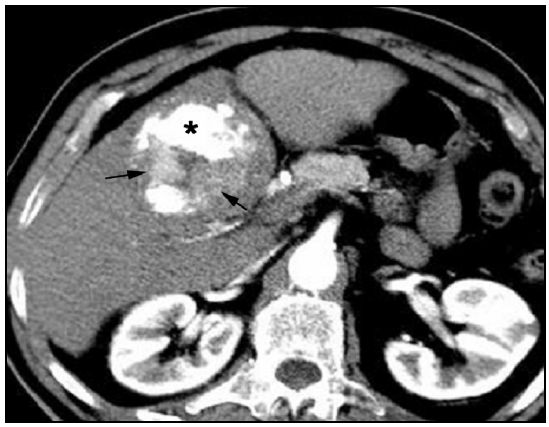


Figura 51.95. Examen CT la o lună post-chemoembolizare lipiodolată. Leziunea tumorală prezintă o fixare importantă de Lipiodol în periferia tumorii (asterisc), dar persistă priză de contrast central (săgeți) – este necesară o nouă ședință de CEL.

Ritmul curelor este în funcție de răspunsul tumoral apreciat CT (fixarea tumorală de Lipiodol și lipsa țesutului tumoral vascularizat) (fig. 51.95). În general, se face o cură la 1–2 luni interval până la stabilizarea leziunii și apoi la interval de 4–6 luni până la distrugerea totală a țesutului tumoral, ținând însă cont de evoluția funcției hepatice.

TERMOTERAPIA ŞI TRATAMENTUL PRIN RADIOFRECVENȚĂ

Indicațiile și limitele sale sunt asemănătoare alcoolizării [44]. Aplicarea cu ajutorul unor ace speciale a unor fluxuri de radiofrecvență în interiorul unei leziuni determină necroza termică a țesutului tumoral (fig. 51.96).

Crioterapia

Crioterapia este o alternativă de terapie a tumorilor hepatice primitive sau maligne. Sub ghidaj ecografic se introduce în leziune un ac special prin care circulă nitrogen lichid și care produce o sferă de gheață care înglobează tumora și țesutul peri-tumoral pe o grosime de aproximativ 1 cm. Tumora va fi astfel distrusă prin înghețare.

Terapia prin radiofrecvență, laser-terapia, crioterapia sau alcoolizarea pot fi utilizate și intra-operator pentru a trata leziuni hepatice izolate asociate unei hepatectomii lobare sau atipice limitate. Dacă abordul percutanat este dificil se pot practica sub control coelioscopic și prin ultrasonografie intraoperatorie [44].

Embolizarea venei porte

Se recomandă ca etapă pre-operatorie, în cazul pacienților cu leziuni limitate la un lob hepatic, în vederea unei hepatectomii drepte sau stângi extinse. Scopul este dublu: obținerea atrofiei ficatului tumoral, concomitent cu o hipertrofie compensatorie a ficatului normal şi deci a ficatului restant, cu evitarea unei insuficiențe hepatice post-operatorii. Abordul este percutanat, transhepatic cu cateterizarea selectivă a ramului port sau a segmentarelor ce vascularizează ficatul tumoral. Embolizarea se face cu agenți de embolizare definitivă [44].

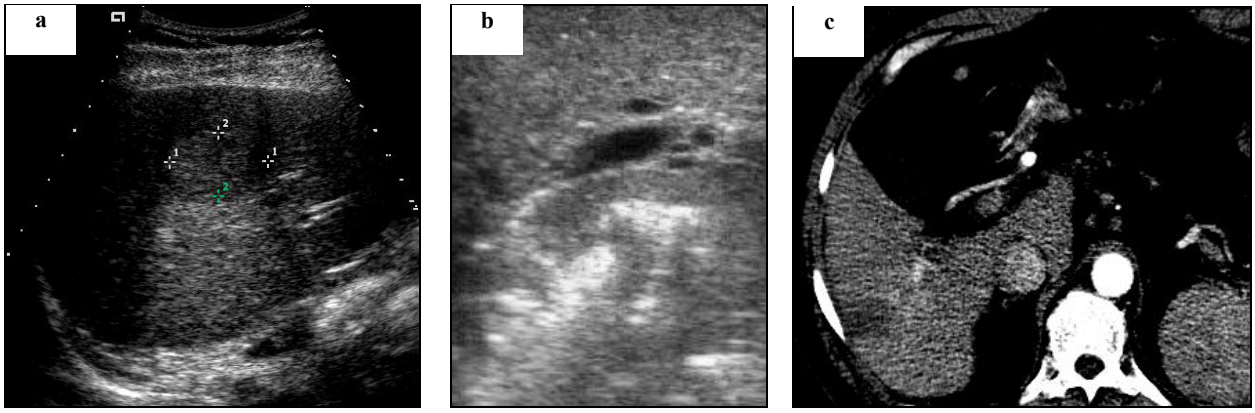


Figura 51.96. Hepatocarcinom grefat pe ciroza hepatică (a). Distrucție percutanată cu radiofrecvență: monitorizare ecografică în timpul distrucției (b) şi examenul CT de control care arată necroza completă (c).

TIPS

TIPS – TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC *PORTO-SYSTEMIC SHUNT*

Este o metodă terapeutică intervențională care prin crearea unei comunicări permanente între sistemul port şi cel cav, cu rol în echilibrarea presiunilor dintre cele două sisteme venoase (fig. 51.97).

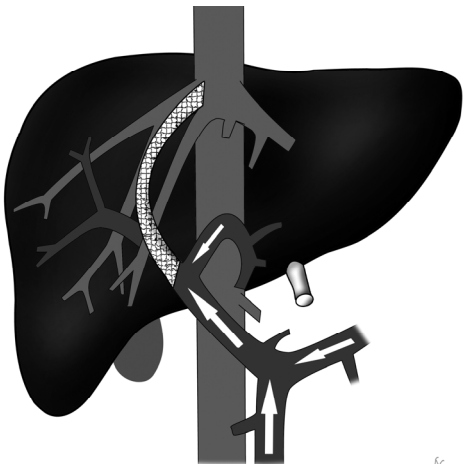


Figura 51.97. Schema TIPS.

Indicația sa este hipertensiunea portală gravă, indiferent de patogenia acesteia. Decizia terapeutică se pune condițiile existenței de complicații ale HTP tip hemoragii digestive recurente, ascită refractară sau sindrom hepatorenal. TIPS se practică şi la pacienții cirotici cu HTP în aşteptarea transplantului hepatic [34–37] .

Față de şunturile chirurgicale TIPS este mai puțin invaziv, cu scăderea riscului perioperator şi deci cu creşterea numărul de pacienți eligibili. În plus există posibilitatea de calibrare a şuntului în funcție de contextul clinic [38–44].

CONTRAINDICAȚII ABSOLUTE

1. HTP nedovedită – altfel decât clinic sau anatomic – necesită măsurători directe în VH şi la nivel de capilar sinusoid hepatic
2. Constante biologice patologice:
   - TIPS pentru sângerare varice
   - Bilirubina totală mai mare de 60 micromol/l (3,5 mg/dl), mai ales la pacienții Child C
   - TIPS pentru corectare ascită refractară
   - Bilirubina totală mai mare de 50 micromol/l (3 mg/dl)
   - Creatinina serică mai mare de 180 micromol/l (2,1 mg/dl).
3. Encefalopatie portală prost controlată, mai ales la pacienți peste 60 de ani, diabetici şi hemodializați.
4. Obstrucție cronică portală cu colaterale periportale – cavernom port.
5. Invazia tumorală a sistemului venos hepatic.

6. Instabilitate hemodinamică – scor APACHE II mai mare de 20 mai ales la pacienții Child C.
7. Sepsis.
8. Tumori maligne hepatice primare cu metastaze hepatice.

CONTRAINDICAȚIILE RELATIVE

Acestea sunt:

1. anomalii anatomice ale VCI, VH şi VP;
2. tromboza recentă de VP;
3. tumori hepatice hipervasculare;
4. boala hepatică polichistică.

Actul intervențional este dificil şi presupune echipe de radiologi intervenționali bine antrenate. Cele mai frecvente cauze de insucces tehnic sunt tromboza de VP, existența unor VH obstruate sau distorsionate, un ficat atrofic sau fibros, sau ascita masivă [44].

Pacientul este evaluat din punct de vedere radiologic pentru stabilirea anatomiei vasculare, cuantificarea afecțiunii şi a volumului hepatic, aprecierea gradului de HTP şi identificarea colateralelor venoase şi determinarea unei afecțiuni asociate, intra-/ sau extrahepatice.

Metodele imagistice de investigare sunt ultrasonografia, cu evaluarea Doppler obligatorie şi CT. La acestea se pot adăuga angiografia, IRM şi endoscopia [44].

Gestul intervențional se practică în condiții de bloc operator, cu pacientul sub anestezie generală. Ghidajul este dublu, ecografic şi radioscopic. Prima etapă este cateterizarea venei jugulare interne prin tehnica Seldinger. Sub control radioscopic se introduce un ghid prin vena cava superioară şi atriul drept şi se cateterizează selectiv vena hepatică dreaptă sau medie. La acest nivel se măsoară presiunea liberă în VH şi cea blocată (capilară) determinându-se gradul de HTP. Sub control ecografic şi fluoroscopic se creează o comunicare transhepatică între VH şi ramul drept al venei porte utilizând o «sabie» de foraj. Traiectul obținut se dilată cu o sondă balonet şi apoi pe traiectul creat se plasează o proteză între ramul portal şi vena hepatică.

Verificarea radioscopică arată stabilirea fluxului porto-cav prin proteză, iar presiunile între cele două sisteme tind să se echilibreze (fig. 51.98). Un control Doppler la 24 ore arată permeabilitatea şuntului şi permite o primă evaluare hemodinamică utilizată ca reper în monitorizarea ulterioară a pacienților.

Complicațiile procedurale sunt multiple şi de gravitate variabilă (aritmii cardiace, perforarea capsulei hepatice) chiar şi fatale (hemoragie intraperitoneală prin rupere intraperitoneală a VP sau lacerare arterei hepatice, infarct miocardic intraprocedural, insuficiența cardiacă dreaptă). Cea mai frecventă complicație ulterioară este trombozarea protezei cu necesitatea repermeabilizării sau reprotezării [44].

TRATAMENTUL PERCUTANAT AL COMPLICAȚIILOR POST-TRANSPLANT HEPATIC

Transplantul hepatic presupune realizarea unor anastomoze arteriale, venoase şi biliare de tip termino-terminal. Complicațiile de tip stenoze la nivelul acestora pot fi tratate percutanat prin dilatații cu balonaş şi montare de stenturi (fig. 51.99).

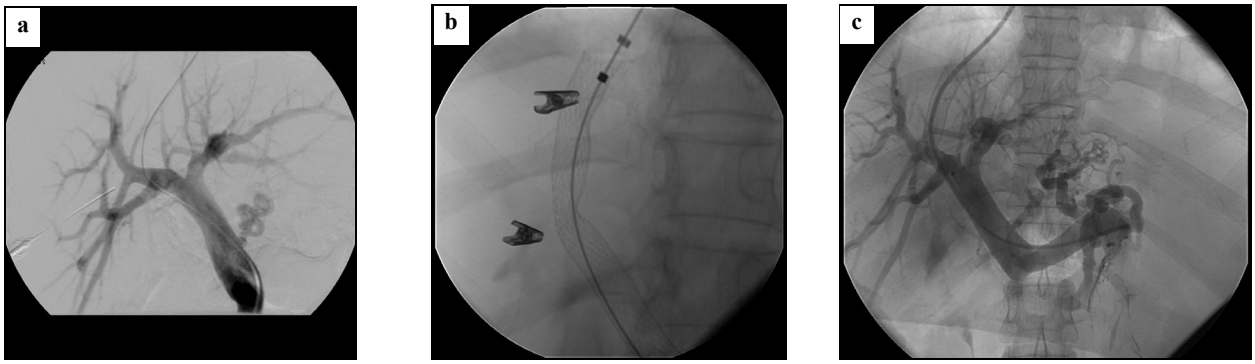


Figura 51.98 a–c. TIPS. Există un traiect circulant între vena hepatică dreaptă şi ramul drept de venă portă.

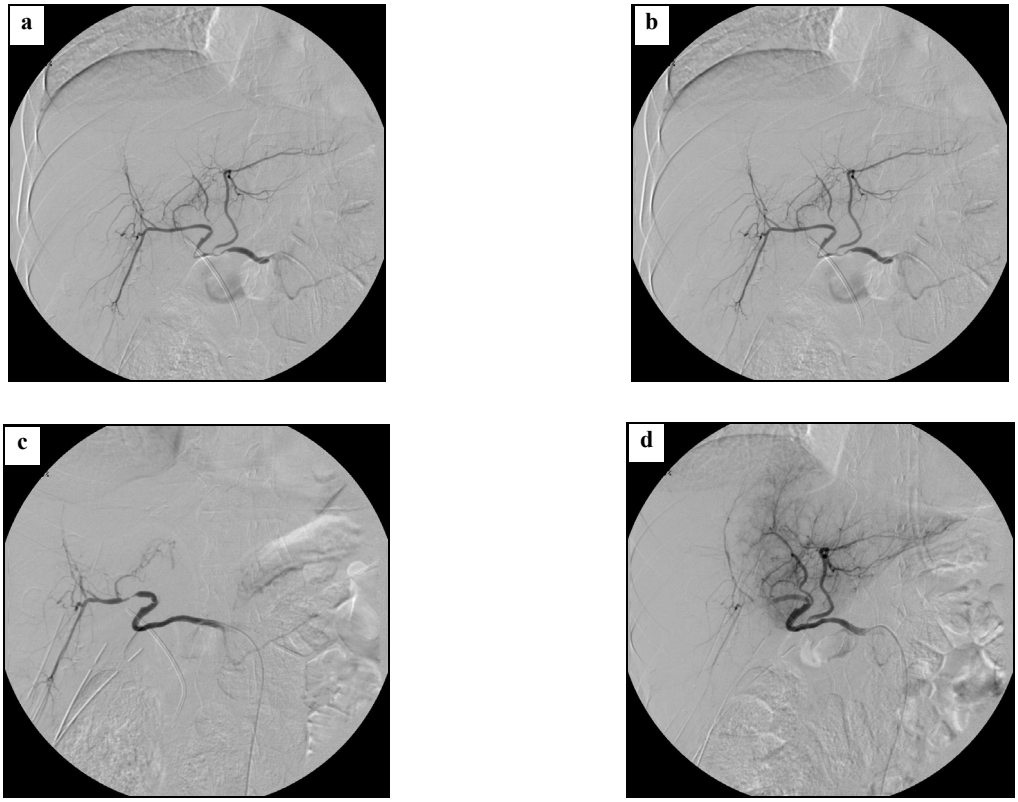


Figura 51.99. Arteriografie selectivă de arteră hepatică. Stenoza de anastomoză arterială la un pacient transplantat hepatic (a). Dilatație cu balon a zonei de stenoză (b, c). Control post-dilatație care arată o vascularizație normală a grefonului (d).

BIBLIOGRAFIE

1. Kandarpa K, Aruny JE, Handbook of interventional radiology, Lippincott Williams, 173-377, 2001.
2. Allison D, Pettersonnon H, Interventional Radiology, Nicer Year Book, 1994.
3. Silverman SG, Percutaneous abdominal biopsy – recent advances and future directions, Semin Interv Radiol, 13:3-15, 1996.
4. Silverman Sg, Deuson Te, Kane Nm, *et al*, Percutaneous abdominal biopsy: cost-identification analysis, Radiology, 206:429-435, 1998.
5. Martino Cr, Ct-guided liver biopsies – Eight Years Experience, Radiology, 152:755-757, 1984.
6. Silverman SG, Tuncali K, Adams DF *et al.*, CT fluoroscopy-guided abdominal interventions: techniques, results and radiation exposure compared to conventional CT, Radiology, 212:673-680, 1999.
7. Silverman SG, Collick BD, Figueria MR, *et al.*, Interactive MR-guided biopsy in an open configuration MRI system, Radiology, 197:175-181, 1995.
8. Magnusson A, Akerfeldt D, CT–guided core biopsy using a new guidance device, Acta Radiol, 32:83-85, 1991.
9. Miller FJ, Ahola DT, Bretyman PA, *et al.*, Percutaneous management of hepatic abscess: a perspective by interventional radiologists, J Vasc Interv Radiol, 8:241-247, 1997.
10. Gazelle GS, Mueller PR, Abdominal abscess: Imaging and intervention, Radiol Clinics North Am, 32-1: 913-932, 1994.
11. Van Allen RJ, Katz MD, Johnson MB, Uncomplicated amebic liver abscess: Prospective eveluation of percutaneous therapeutic aspiration, Radiology, 183:827-830, 1992.
12. Do H, Lambiase RE, Deyoe L, *et al*, Percutaneous drainage of hepatic abscesses: Comparison of results in abscesses with and without intrahepatic biliary communication, AJR Am J Roentgenol, 157:1209-1212, 1991.
13. Baijal SS, Dhiman RK, Gupta S, *et al*, Percutaneous transhepatic biliary drainage in the management of ostructive jaundice, Trop. Gastroenterol, 18:167-171, 1997.
14. Audisio RA, Morosi C, Bozzetti F, *et. al*, The outcome of cholangitis after percutaneous biliary drainage in neoplastic jaundice, HPB Surg, 6:287-293, 1993.
15. Funaki B, Zaleski GX, Straus CA, *et al*, Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with nondilated intrahepatic bile ducts, AJR, 173:1541-1544, 1999.
16. Watkinson A, Benign biliary stricture: Operate or dilate? Cardiovasc Interv Radiol, 23:64-65, 2000.
17. Brountzos EN, Petropoulos E, Kelekis NL, *et al*, Malignant biliary obstruction: management with percutaneous metallic stent placement, Hepatogastro-enterology, 46:2764-2771, 1999.
18. Lee BH, Choe DH, Lee JH, *et. al*, Metallic stents in malignant biliary obstruction: prospective long term clinical results, AJR, 168:741-745, 1997.

19. Akhan O, Ozmen MN, Dincer A, *et al*, Liver hydatid disease: Long term results of percutaneous treatment, Radiology, 198:259-264, 1996.
20. Bret PM, *et al*, Percutaneous aspiration and drainage of hydatid cysts in the liver, Radiology, 161:617-620, 1988.
21. Saremi F, McNamara TO, Hydatic cysts of the liver: Long term results of percutaneous treatment using a cutting instrument, AJR Am J Roentgenol 165:1163-1167, 1995.
22. Georgescu SA, Mihalcea A, Mateescu C *et al*, Tratamentul radiointervenţional direct al hidatidozei hepatice reziduale sau recidivate, Imagistica medicală, 3-1, 47-53, 2000.
23. VonSinner WN, Linjawi T, Ali AM, Fine needle aspiration biopsy of hydatid cysts, Acta Radiol 36:168-172, 1995.
24. Vogl TJ - Newer ablation techniques (laser, cryo), European Radiology, 12-1: 91, 2002.
25. Adam, Katzen, Kurdziel, Lens, Rossi, Struyven, Wallace, Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center, Radiology 2000 Feb;214(2):349-57.
26. Dick EA, Joarder R, Jode MG, Taylor Robinson S, Thomas H, MR-guided laser thermal ablation of primary and secondary liver tumours, European Radiology, 12-1: 188, 2002.
27. Engelman K, Mack MG, Straub R, Eichler K, Zangos S, Vogl TJ, Photodynamic laser therapy (PDT) for the treatment of unresectable liver metastases of colorectal cancer: preliminary results of a multicenter phase-I study, European Radiology, 12-1: 122, 2002.
28. Bezzi M, Alcohol or radiofrequency, European Radiology, ECR, 91, 2002.
29. Davril B, Borson O, Jacob P, Chapuis F, Ioan-Mihalcea A, Valette PJ, Facteurs pronostiques du carcinome hepatocellulaire (CHC) non resecable, traite par chemoembolisation (CE) exclusive,Journal de Radiologie, Nov, 81-10: 911, 1997.
30. Gates J, Hartnell GG, Chemoembolization of Hepatic Neoplasms: Safety, Complications, and When to Worry - RadioGraphics, vol.18, 6, supll.2, 1998.
31. Kelekis DA, Chemoembolization, European Radiology, ECR, 91, 2002.
32. Breen DJ, Radiofrequency ablation of solid organ malignant disease, European Radiology, ECR, 49, 2002.
33. Danza F, Rossi P, Marino V, Fasanelli L, Coscarella G, Bock E, Radio frecquency interstitial thermal ablation of hepatocellular carcinoma, European Radiology, 12-1: 122, 2002.
34. Dvorak P, Elias P, *et al*. - Current Practice of TIPS, Ed. Petr Hulek, Antonin Krajna, Cehia, 2001.
35. Goffette P, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt în 2nd refresher course series 1998-2000, Springer, p 227, 2001.
36. Surlan M, Popovic P, Kljucevsek T, Kuhelj D, Surlan K, TIPS – six year follow-up, European Radiology, ECR, 12-1: 121-122, 2002.
37. Walser EM, Harris VM, Harman JT *et al*, Quantification of intrahepatic portosystemic shunting after placement of a TIPS, JVIR, 7(2):263-267, 1996.
38. Haskal ZJ, Martin L, Cardella JF *et al*, Quality improvement guidelines for TIPS, JVIR, 12:131-136, 2001.
39. Brensing KA, Textor J, Strunk H and col, TIPS for hepatorenal syndrome, Lancet, 349:697-702, 1997
40. Bahramipour PF, Festa S, Biswal R and col, TIPS for the treatment of intractable ascites in a patients with polycystic liver disease, Cardiovasc Interv Radiol, 23-3:232-234, 2000.
41. Duda SH, Wiskirchen J, Tepe G *et al*, Physical properties of endovascular stents: an experimental comparison, JVIR11:645-654, 2000.
42. Haskal ZJ, Update on Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Results of Randomized Clinical Trials and Restenosis Research , RadioGraphics, vol.18, 6, supll.2, 1998.
43. Owen RJT, Rose JGD, Endovascular Treatment of portal vein tear during TIPS, Cardiovasc Interv Radiol, 23-3:230-232, 2000.
44. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I.Lupescu, M. Boroş Explorarea imagistică în Chirurgia ficatului, sub redacţia Prof. Dr. I.Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I, pag 211-270.

ECOGRAFIA INTRAOPERATORIE A FICATULUI

Tratamentul eficient al tumorilor hepatice este condiţionat de depistarea şi diagnosticarea imagistică corectă a leziunilor. Diagnosticul imagistic este, de regulă, facut preoperator, dar poate fi completat de o etapă intraoperatorie.

Depistarea preoperatorie a leziunilor focale hepatice este în strânsa legătură cu mărimea leziunii, localizarea ei, tipul tumoral (structură) dar şi cu investigaţia imagistică aleasă. Astfel, în funcţie de metoda de examinare şi tehnologia aflată la dispoziţie, rata de detectare a carcinoamelor hepatocelulare (CHC) cu diametrul sub 2 cm, variază între 46–95% [1–3], cu o mai bună sensibilitate în detectarea CHC cu diametrul între 2–3 cm: 82–83%.

Noile tehnici computer tomografice cum ar fi CT spiral bi- sau trifazic au o sensibilitate crescută (85%) în detectarea CHC < 2 cm [4, 5]. În plus, recent, s-au raportat corelaţii între gradul de vascularizaţie arterială şi gradul de malignitate tumorală. Sensibilitatea tehnicilor RM este echivalentă cu aceea a CT spiral. Însă, în ciuda

îmbunătăţirilor substanţiale ale tehnicilor CT şi RM, depistarea CHC < 2 cm rămâne o importantă provocare. Folosind arterioportografia CT, sensibilitatea în depistarea leziunilor hepatice ajunge la 90%, cu valori de 61–79% pentru leziuni sub 1 cm [6, 7]. Cu toate acestea, arterio-portografia CT are o rată crescută de diagnostice fals pozitive (arii de steatoză, noduli regenerativi din ciroză sau zone de hipoperfuzie portală).

Metoda diagnostică cu randamentul cel mai bun în depistarea leziunilor hepatice este considerată ecografia intraoperatorie (*intraoperative ultrasound* – IUS), cu sensibilitatea de 94–96% [8, 9]. Majoritatea leziunilor detectate prin IUS, şi care nu au fost evidenţiate prin examenele preoperatorii sunt mai mici de 1 cm. IUS a putut evidenţia leziuni chistice de cca. 1–3 mm şi leziuni solide de 3–5 mm [10, 11], ceea ce ar putea reprezenta limita de rezoluţie a metodei (fig. 51.100).

Procentajul crescut al laparatomiilor nonterapeutice şi morbiditatea asociată acestora au dus la cautarea unor metode diagnostice minim invazive şi anume, laparoscopia diagnostică asociată cu ultrasonografia laparoscopică (USL). Datorită posibilităţii de a identifica leziuni foarte mici şi de a preciza raporturile anatomice ale tumorilor cu structurile vasculare şi biliare, laparoscopia şi LUS dau o stadializare corectă a rezecabilităţii tumorale evitându-se astfel laparotomiile în cazul pacienţilor consideraţi inoperabili. Pacienţii cu leziuni hepatice rezecabile vor fi supuşi în continuare unei explorări deschise şi, eventual, unei IUS care va preceda rezecţia tumorală [14].

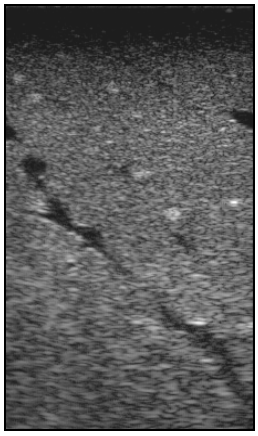


Figura 51.100. Metastaze colorectale nedetectate prin examenele imagistice preoperatorii si nici palpator: leziuni milimetrice hiperecogene vizibile numai cu ajutorul IUS.

Indicaţiile ecografiei intraoperatorii hepatice sunt:

1. Confirmarea şi completarea investigaţiilor imagistice preoperatorii ale tumorilor primare sau metastatice (aproximativ 30% mai multe leziuni detectate în comparaţie cu examinările preoperatorii şi cu 10–15% mai multe leziuni decât cele detectate prin arterio-porto CT [12].
2. Caracterizarea anatomiei hepatice, lobare şi segmentare, precum şi punerea în evidenţă a vascularizatiei normale sau aberante;
3. Aprecierea rezecabiliăţii tumorilor, precum şi ecoghidarea planurilor de secţiune în cazul rezecţiilor segmentare sau atipice;
4. Ghidarea în timp real, în vederea biopsierii tumorilor solide şi aspirarea colecţiilor fluide;
5. Ghidarea tehnicilor de ablaţie tumorală (crioablaţia, termoablaţia şi alcoolizarea);
6. În transplantul ortotopic de ficat, măsurarea intraoperatorie a fluxului arterial hepatic, este un factor predictiv în aprecierea complicaţiilor arteriale post-transplant. Pacienţii al căror flux arterial este mai mic decât 400 ml/min, au un risc de a dezvolta complicaţii arteriale de cinci ori mai mare.

Examinarea IUS a ficatului se realizează prin scanarea sistematică a întregului parenchim hepatic, prin secţiuni transversale de la stânga la dreapta.

Durata unei IUS hepatice este în medie de cca 5–10 minute, în funcţie de experienţa ecografistului. Este de dorit ca transductorii utilizaţi intraoperator să poata fi sterilizaţi înainte de a fi folosiţi în operaţie. O alternativă constă în utilizarea sacilor de plastic sterili precedată de imersia transductorului timp de 30 minute în Cidex, metodă utilizată în Centrul de Chirurgie şi Transplant hepatic a Institutului Fundeni. Asigurarea transmisiei ultrasunetelor se realizează cu un gel steril interpus între transductor şi sacul de plastic.

Sondele folosite pot fi de tip linear sau convex, dar pentru realizarea unei examinări complete a întregului parenchim hepatic, se recomandă o configuraţie de tip special, denumită, în literatura de specialitate, **SIDE – FIRE**. Utilizând acest tip de sondă, se obţine penetrarea completă a ficatului dinspre anterior spre posterior, chiar şi în cazul lobului drept, unde trebuie vizualizaţi aproximativ

12 cm de țesut. Examinarea ficatului se realizează cu un transductor de 5 MHz. O sondă cu frecvența mai mare (7 MHz) permite explorarea a cca 6 cm de țesut, ceea ce conduce la necesitatea unei rescanări a ficatului, dinspre profunzime spre suprafață. Astfel, creşte timpul de examinare cât şi dificultatea executării IUS [14].

Aprecierea raporturilor tumorale cu vasele intrahepatice poate avea un rol important în alegerea strategiei operatorii (fig. 51.101). De asemenea, variantele anatomice (artera hepatică stângă emergentă din artera gastrică stângă, artera hepatică dreaptă din artera mezenterică, vene suprahepatice accesorii) influențează tipul de rezecție [13].

Multe din procedurile intervenționale intraoperatorii, incluzând şi biopsiile şi drenajele, se realizează cu ecoghidare real-time. De asemenea, noile tehnici de ablație tumorală (termoablația, crioablația sau injectarea de etanol) beneficiază de reperare ultrasonografică (fig. 51.102 şi fig. 103).

Leziunile obstructive benigne sau maligne ale căilor biliare pot fi evaluate prin IUS, care are ca scop, în acest caz, stabilirea extensiei obstrucției şi alegerea tipului de *by-pass* biliar. În formele infiltrativ-stenozante ale colangiocarcinoamelor este dificil de stabilit extensia procesului tumoral, chiar şi cu ajutorul IUS. Celelalte forme de colangiocarcinom şi leziunile de tip papilom sunt de obicei bine vizualizate. În cazul pacienților cu tumori Klatskin extensive, ocazional se scanează parenchimul hepatic pentru identificarea unor căi biliare intrahepatice dilatate ce se pretează pentru realizarea anastomozei hepatico-jejunale.

Figura 51.101. CHC – imagine nodulară hipoecogenă ce amprentează şi deformează VSH medie.
Intervenție chirurgicală: hepatectomie dreaptă extinsă.

Deşi IUS este considerată investigația cu sensibilitate maxima în detectarea tumorilor hepatice, urmărirea pe termen lung a pacienților rezecați hepatic pentru metastaze colorectale a arătat o rată de recurență de 36% în parenchimul hepatic rezidual [14] în primele 6 luni de la operație. Aceasta denotă faptul că, deşi diseminările existau la momentul rezecției, ele erau sub limita de detectabilitate ultrasonografică şi palpatorie.

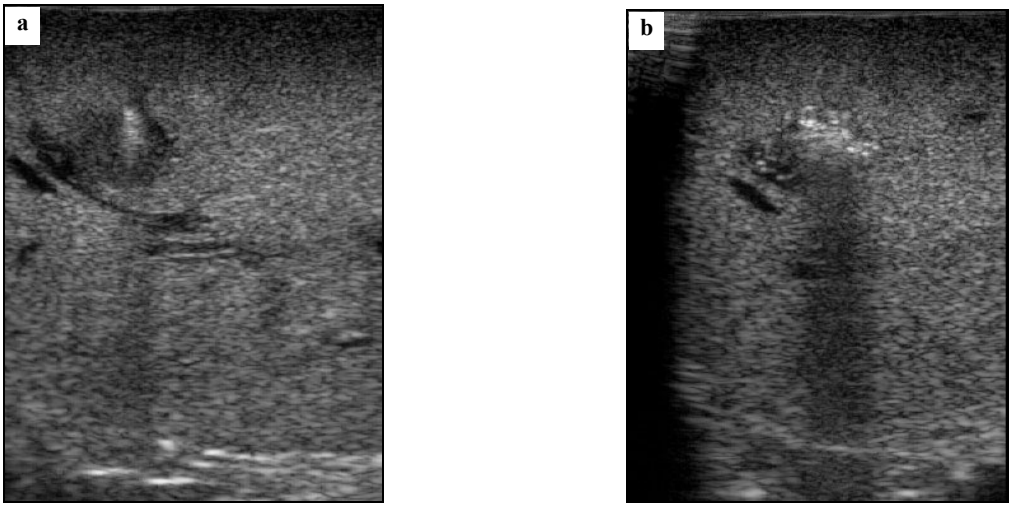


Figura 51.102. Metastaze colonice – ablație prin metoda de coagulare şi necroza locală ce utilizează undele de radiofrecvență:
a. ecoghidare ultrasonografică – imagine liniară hiperecogenăa în interiorul nodulului reprezentand vârful acului.
b. în urma acțiunii undelor de radiofrecvență nodulul devine intens hiperecogen cu con de umbra posterior.

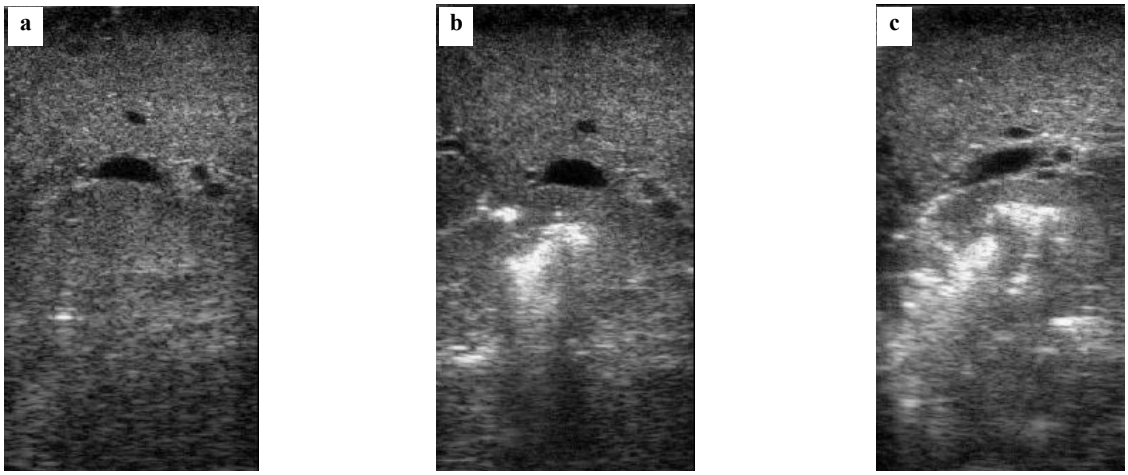


Figura 51.103. Hepatom grefat pe ficat cirotic – termoablație prin intermediul microundelor:
a. se vizualizează acul în interiorul nodulului;
b, c. formațiunea tumorală își schimbă aspectul devenind neomogenă cu centrul intens hiperecogen.

În concluzie, IUS oferă un ajutor important în stabilirea strategiei intraoperatorii din cel putin doua motive:

- detectarea leziunilor foarte mici care au scapat tehnicilor preoperatorii.
- precizarea anatomiei vasculare hepatice, în vederea unei rezecții sigure şi a prezervării unei cantități suficiente de parenchim hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1. Matsui O, Itai Y (1992) Diagnosis of primary liver cancer by computed tomografy. In: Tobe T, Kameda H *et al*. Primary liver cancer in Japan. Tokyo, Springer-Verlag, pp.132.
2. Choi BI, Park JH, Kim BH, Kim SH, Han MC, Kim CW (1989) Small hepatocellular carcinoma: detection with sonography, computed tomography, angiography and lipiodol CT. Br J Radiol 62:897-903.
3. Sheu JC, Sung JL, Chen DS *et al* (1984) Ultrasonography of small hepatic tumors using high-resolution linear-array real-time instruments. Radiology 150:797-802.
4. Baron RL, Oliver JH, Dodd GD, *et al* (1996) Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced,helical CT. Radiology 199:505-511.
5. Winter TC, Takayasu K, Muramatsu Y *et al* (1994) Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearace with pathologic correlation. Radiology 192:379-387.
6. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JKT, *et al.* (1989) Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography and MRI . Radiology 171 : 47-52.
7. Nelson RC (1990) Staging liver tumors for therapeutic intervention: determination of resectability by CT – angiography. Boston: Andover Med Publ 237-240.
8. Machi J, Isomoto H, Yamashita Y, *et al.* (1987) Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastasis from colo-rectal cancer: comparative study accuracy with traditional procedures. Surgery 101:678-684.
9. Gozzetti G, Mazziotti A (1998) Expectations and possibilities of liver resection in the management of secondary liver tumors. In: Lygidakis NJ, Tytgat GNF (eds) Hepatobiliary and pancreatic malignancies. Diagnosis, medical and surgical management. Stuttgart: Thieme, pp 183-190.
10. Clarke MP, Kane RA, Steele GD, *et al*. Prospective comparison of preoperative imaging and intraoperative ultarasonography in the detection of liver tumors.Surgery 1989:106:849-855.
11. Soyer P, Levesque M, Elias D, Zeitoun G, Roche A. Detection of liver metastases from colorectal cancer : comparison of intraoperative US and CT during arterial portography. Radiology 1992; 183:541-544.
12. Kane RA. Intraoperative ultrasound. In: Wilson SR, Charboneau JW, Leopold GR, eds. Ultrasound: a categorical course syllabus. San Francisco, Calif: American Roentgen Ray Society, 1993; 241-250.
13. Kruskal JB, Kane RA. Intraoperative ultrasonography of the liver.Crit Rev Diagn Imaging 1995 ;36 :175-226.
14. S.A. Georgescu, A. Mihalcea, I.Lupescu, M. Boroş Explorarea imagistică în Chirurgia ficatului, sub redacția Prof. Dr. I.Popescu, Ed.Universitară Carol Davila, 2004, vol I, pag 211-270.

D. CHISTUL HIDATIC HEPATIC

TRAIAN PĂTRAŞCU, IULIAN BREZEAN

DEFINIȚIE

Boala hidatică (chistul hidatic hepatic, hidatidoza, echinococoza, metacestoza) este o antropozoonoză (afecțiune umană şi animală), caracterizată prin dezvoltarea unor leziuni chistice cu diferite localizări, reprezentând forma larvară a parazitului *Taenia echinococcus*. La om, cea mai frecventă localizare a chisturilor se întâlneşte la nivelul ficatului.

ETIOPATOGENIE

Forma adultă a parazitului este un vierme lat, aparținând genului Echinococcus, din care numai patru specii pot produce boala hidatică: *Echinococcus granulosus, multilocularis, vogeli* şi *oligarthus* [1, 2).

Cel mai frecvent implicat în apariția hidatidozei la om este Echinococcus granulosus. Parazitul adult are o lungime de 3-6 mm şi trăieşte în intestinul subțire al canidelor (câine, lup, vulpe, şacal) şi felinelor (pisică, leu). Fiecare parazit conține 400–800 ouă (embriofori), care se elimină odată cu fecalele, infestând mediul ambiant [1, 2]. Oul conține, învelit într-o membrană, embrionul hexacant (denumire provenită de la cele 6 croşete) [1, 2].

Ingerarea ouălor de către erbivore sau accidental de către om, duce la apariția în diferite organe a formei larvare cunoscută sub denumirea de chist hidatic.

După degradarea membranei cuticulare în mediul alcalin al intestinului subțire, embrionul hexacant străbate mucoasa intestinală şi ajunge în circulația portală. Ficatul reprezintă primul filtru în calea parazitului. La nivelul vaselor capilare se produce o microembolie parazitară care în 4–7 zile se vacuolizează şi dă naştere unei vezicule numită hidatidă, chist hidatic sau metacestod [1–4].

Datorită circulației sanguine foarte bogate, ficatul este sediul a 60% din chisturile hidatice. Următorul „organ filtru" este plămânul unde se dezvoltă aproximativ 20% din chisturile hidatice. Dacă trece şi de filtrul pulmonar, embrionul hexacant poate ajunge prin circulația sistemică, practic în orice organ sau țesut al organismului (rinichi, splină, muşchi, pancreas, creier etc.) unde poate dezvolta un chist hidatic.

EPIDEMIOLOGIE

Ciclul biologic al *Taeniei echinoccocus* se realizează între canide şi ierbivore prin contaminare directă. Canidele, gazda primară purtătoare a parazitului adult elimină ouă în mediul ambiant care sunt ingerate de ierbivore, gazde intermediare în organele cărora se dezvoltă chisturile hidatice. De la ierbivore parazitul poate ajunge din nou la canide, prin ingestia de către acestea a organelor purtătoare de chisturi hidatice. Acest ciclu, ierbivore – canide – ierbivore a fost denumit „marele ciclu echinococic".

În acest ciclu echinococic, omul poate apare ca o gazdă accidentală prin ingestia ouălor parazitului. În organismul uman parazitul se află într-un „impas biologic" care nu-i permite depăşirea stadiului de larvă [5].

Omul se contaminează direct, pe cale orală, prin intermediul mâinilor murdare intrate în contact cu blana şi saliva câinelui purtător de viermi. Contaminarea indirectă la om este rară, se poate realiza prin apă sau alimente vegetale crude infestate sau prin vectori (muscă, gândac roşu de bucătărie, şoarece, şobolan) care contaminează alimentele.

O modalitate de multiplicare specifică formei larvare (chistul hidatic) la nivelul gazdei intermediare (om, erbivore) se poate realiza prin ruperea accidentală a unui chist hidatic, urmată de răspândirea şi grefarea elementelor infestante în organismul gazdă cu apariţia unui mare număr de noi chisturi hidatice. Această modalitate de multiplicare specifică numai formei larvare şi descrisă de Dévé sub numele de *echinococoză secundară* este denumită şi „micul ciclu echinococic".

Boala hidatică este răspândită pe toate continentele, existând zone endemice acolo unde erbivorele sunt crescute în mod tradiţional, pastoral, păzite de câini. Incidenţa este variabilă în diferite regiuni ale ţărilor din zonele endemice astfel: Grecia 13/100 000 locuitori, China 197/100 000; Kenya 220/100 000; Argentina 147/100 000, România 5, 6/100 000 [7, 11].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Chistul hidatic este alcătuit dintr-un perete şi din conţinutul chistului.

PERETELE CHISTULUI

Este o membrană albă, elastică, cu aspectul albuşului de ou fiert, groasă de aproximativ 1–2 mm, în structura căreia se disting două straturi. Stratul extern al peretelui chistic, numit *cuticulă* (membrană cuticulară), este lucios, elastic, rezistent, în contact direct cu ţesuturile organismului parazitat. Permeabilitatea selectivă a cuticulei asigură trecerea spre interiorul chistului a soluţiilor cristaloide, împiedică pătrunderea germenilor şi permite ieşirea din chist a unor substanţe (glucidice şi protidice) responsabile de declanşarea răspunsului imun din partea gazdei [1, 2]. Stratul intern al peretelui chistic numit *membrană germinativă sau proligeră* este mai subţire decât cel extern, alcătuit din celule cu rol germinativ care dau naştere în exterior cuticulei, şi în interior conţinutului chistic.

CONŢINUTUL CHISTULUI

Este alcătuit din: *lichidul hidatic* care umple interiorul chistului, este incolor, limpede, ca „apa de stâncă". Compoziţia lui este alcătuită din săruri minerale şi substanţe organice care-i conferă proprietăţi antigenice, considerate responsabile de reacţiile alergice produse de chist în organismul gazdă. Lichidul hidatic este un bun mediu de cultură pentru germenii microbieni. *Capsulele proligere* sunt microvezicule care conţin un număr variabil de protoscolecşi (între 10–120) [1, 2]. Protoscolexul reprezintă elementul fertil al chistului hidatic, denumit astfel spre a putea fi diferenţiat de scolexul viermelui adult. Capsulele proligere aderă iniţial de membrana proligeră care le produce dând aspectul microvilos, catifelat, al acesteia. Unele din capsule se desprind, sedimentează în lichidul hidatic şi formează nisipul hidatic. Nisipul hidatic mai conţine, pe lângă capsulele proligere, şi protoscolecşi evaginaţi din acestea. Chisturile „tinere" care conţin numai lichid şi nisip hidatic sunt numite *chisturi univeziculare*. Ele sunt mai frecvent întâlnite în localizările pulmonare, la copii şi tineri. *Veziculele fiice endogene* sunt veritabile chisturi în chist, cu structura identică cu a chistului din şi în care se dezvoltă. Dimensiunile lor variază de la câţiva milimetri la 2–4 centimetri. Potenţialul infestant al veziculelor fiice apare când diametrul lor depăşeşte 2–3 cm. Până în acest moment veziculele sunt infertile şi sunt denumite acefalochiste. Chisturile care conţin vezicule fiice endogene se numesc *chisturi multiveziculare* şi se întâlnesc mai frecvent în localizările hepatice, la adulţi, după o evoluţie îndelungată a unor chisturi „bătrâne'', complicate cu fistule biliare şi infecţii. Veziculaţia exogenă, adică dezvoltarea unor chisturi adiacente la periferia chistului principal, nu are un mecanism de producere complet elucidat (incluzii de membrană proligeră în afara celei cuticulare), ea dă naştere unor polichisturi hidatice [1] sau chisturi comunicante.

PERICHISTUL

Perichistul (membrana adventice), este o structură proprie organului sau ţesutului în care se dezvoltă chistul hidatic, rezultată prin comprimare tisulară în timpul procesului de creştere. Grosimea perichistului este diferită în funcţie de vechimea

chistului, de complicaţiile lui evolutive şi de consistenţa organului în care se dezvoltă. În localizările osoase şi nervoase perichistul lipseşte [7]. În structura perichistului se recunosc trei zone. *Zona internă* este alcătuită din ţesut conjunctiv fibros, hialin, *zona mijlocie* este alcătuită din ţesut conjunctiv intens vascularizat şi bogat în eozinofile [1], iar *zona externă,* atelectatică, este formată din ţesut comprimat, propriu organului în care se dezvoltă chistul. În perichistul chisturilor vechi se pot depune săruri de calciu. Depunerile pot fi segmentare sau pot interesa întreg chistul transformat într-o carapace [7, 10]. Calcificarea întregului perichist reprezintă o barieră nutriţională care duce în timp la moartea elementelor parazitare fertile ale chistului. Conţinutul chisturilor moarte are aspectul unei magme gelatinoase, galben-cenuşii, în care se găsesc „coji", care reprezintă resturi de vezicule fiice ratatinate şi de perete chistic.

PARTICULARITĂŢILE LOCALIZĂRII HEPATICE A CHISTULUI HIDATIC

În majoritatea cazurilor, chisturile hidatice hepatice sunt unice (75–80%) şi în mai mică măsură multiple [7]. Chisturile unice se dezvoltă predominant în teritoriul hepatic drept (80%) [7, 8].

Indiferent de localizarea iniţială, pe parcursul evoluţiei, chistul creşte în volum şi tinde să se exteriorizeze pe suprafaţa ficatului (dezvoltare excentrică sau centrifugă) [7, 9]. Locul dezvoltării chistului în ficat, mărimea lui, gradul şi locul exteriorizării pe suprafaţa organului sunt importante elemente diagnostice, evolutive şi terapeutice. La locul exteriorizării din ficat chistul bombează, fie ca o membrană subţire, translucidă prin care se poate vedea structura parenchimului hepatic, aspect caracteristic chisturilor tinere, univeziculare, întâlnite în special la copii, fie ca o structură alb-gălbuie, groasă, specifică chisturilor vechi, multiveziculare, complicate cu fistule biliare, întâlnite la adulţi. Uneori locul de exteriorizare a chistului este mascat de aderenţele care-l fixează de organele sau structurile învecinate.

Ceea ce particularizează localizarea hepatică a chistului sunt modificările parenchimului hepatic, a structurilor lui vasculare şi în special a arborelui biliar, precum şi relaţiile chistului cu organele şi structurile din vecinătatea ficatului. Prin creşterea de volum chistul comprimă vasele mici din parenchim, determinând microtromboze şi scleroza lor în timp ce vasele mari ale ficatului sunt deplasate.

Raporturile chisto-biliare reprezintă principala particularitate a localizării hepatice a chistului. Conflictul mecanic dintre chist şi căile biliare intrahepatice duce în timp la constituirea unor comunicări, fistulele biliare în perichist. Fisurarea membranei chistice face posibilă trecerea unei părţi din lichidul hidatic în arborele biliar, urmată de scăderea presiunii intrachistice şi pătrunderea bilei în chist prin inversarea gradienţilor presionali („pompa hidatică'') [9]. Prezenţa bilei în chist duce la îngroşarea perichistului, permite afluxul microbian din tubul digestiv şi pare că determină endoveziculaţia (formarea veziculelor fiice cu apariţia chisturilor multiveziculare) [4, 7–9]. Fisurarea chistului la nivelul canalelor biliare de calibru redus este frecventă, fiind prezentă la majoritatea chisturilor (90%) [8, 12]. Ruperea peretelui chistic se poate produce la nivelul unei fistule biliare de calibru mare, situate pe un conduct biliar intrahepatic de diametru corespunzător şi poate fi urmată de migrarea de material hidatic (fragmente de proligeră, vezicule fiice) în arborele biliar. Migrarea materialului hidatic în calea biliară principală declanşează apariţia unor complicaţii mecano-inflamatorii. Fistulele biliare din perichist pot interesa parţial (fistule tangenţiale) sau total (fistule terminale) canalele biliare.

Tendinţa la exteriorizare a chistului din parenchimul hepatic duce la contactul său cu organele şi structurile vecine ficatului (stomac, duoden, colon, rinichi, pediculului hepatic, diafragm şi plămân, vena cavă, peritoneu etc). Între chist şi aceste organe se constituie de multe ori aderenţe inflamatorii. Aderenţele pot fi utile uneori pentru descoperirea intraoperatorie a unor chisturi profunde, puţin exteriorizate din parenchimul hepatic, localizate în special în teritoriul hepatic posterior, inaparente la simpla inspecţie.

Chistul poate comprima în grade diferite organele din jurul ficatului, se poate rupe sau fistuliza în ele. Comprimarea organelor şi structurilor poate avea uneori consecinţe clinice evidente: icter, litiază veziculară, hipertensiune portală, sindrom Budd-Chiari, obstrucţie digestivă parţială etc. O formă particulară de exteriorizare totală a chistului hidatic hepatic o reprezintă desprinderea lui de parenchim cu migrarea în cavitatea peritoneală. Această posibilitate evolutivă presupune o localizare iniţială superficială a chistului în parenchimul hepatic, aproape de marginea anterioară a glandei.

EVOLUŢIE

Dezvoltarea chistului este lentă, întinzându-se pe parcursul mai multor ani, cu o rată variabilă de creştere în diametru, apreciată la aproximativ 1–1,5 cm anual [11]. Creşterea chisturilor depinde, pe lângă alţi factori şi de rezistenţa mecanică pe care o întâmpină chistul în ţesutul în care se dezvoltă. Astfel se poate explica o creştere mai rapidă a chisturilor localizate superficial în parenchimul hepatic comparativ cu cele profunde. Moartea elementelor fertile din chist poate surveni spontan, în timp, la chisturile complicate cu fistule biliare şi la cele complet calcificate.

Complicaţiile chistului hidatic hepatic se pot împărţi în mecanice şi infecţioase.

COMPLICAŢIILE MECANICE

Constau fie în *compresia* realizată de chist, fie în *ruperea* lui în diferite conducte cu care intră în contact (arbore biliar, tub digestiv, arbore bronşic, bazinet renal) sau în cavităţi seroase (peritoneu, pleură, pericard). Ruperea chistului în conductele care comunică cu exteriorul poate duce la eliminarea conţinutului parazitar sub diferite forme: vomică (evacuare prin bronhii), hidatidenterie (eliminare digestivă), hidatidurie (eliminare urinară). Ruperea chisturilor în cavităţile seroase determină apariţia echinococozei secundare.

INFECŢIA CHISTULUI

Infecţia chistului cu germeni din tubul digestiv se face pe cale ascendentă, biliară, prin intermediul fistulelor biliochistice şi poate duce la transformarea chistului într-un veritabil abces hepatic de origine hidatică.

Mortalitatea prin chist hidatic este redusă. Ea poate surveni prin unele complicaţii specifice cum este şocul anafilactic secundar ruperii posttraumatice a unui chist hidatic în cavitatea peritoneală.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC EPIDEMIOLOGIC

Anamneza poate contura contextul epidemiologic specific bolii, respectiv existenţa contactului cu canidele (în special cu câinii pastorali), prelucrarea pieilor (vulpi, lupi etc.) şi proveniența bolnavului dintr-o zonă endemică. Având în vedere perioada lungă de evoluţie oligoasimptomatică a bolii, anamneza la adulţi trebuie să culeagă date epidemiologice şi din perioada copilăriei şi adolescenţei lor.

DIAGNOSTIC CLINIC

Diagnosticul clinic este legat de dimensiunile, localizarea, locul şi gradul exteriorizării din ficat a chistului cât şi de complicaţiile survenite în evoluţia lui. În cele mai multe cazuri, datorită creşterii foarte lente, chisturile hidatice hepatice sunt asimptomatice. Când ajung la dimensiuni apreciabile pot determina dureri în hipocondrul drept însoţite de fenomene dispeptice şi de multe ori de o masă pseudotumorală palpabilă.

Chisturile devenite palpabile

Prin creşterea de volum şi exteriorizarea lor din parenchim, pot îmbrăca diferite forme clinice în funcţie de localizarea topografică.

• *Chisturile cu dezvoltare anterioară* pot produce o deformare vizibilă a hipocondrului drept şi epigastrului, „în sticlă de ceasornic”. Pseudotumora chistică este elastică la palpare, regulată, indoloră şi mată la percuţie. Caracterul chistic se poate evidenţia clinic prin vibraţia percepută la palpare şi percuţie concomitentă a chistului („freamăt hidatic”) sau la auscultaţie combinată cu percuţie („sunet hidatic”).

• *Chisturile cu dezvoltare inferioară* se pot palpa ca formațiuni subhepatice solitare cu ficatul în timpul mişcărilor respiratorii.

• *Chisturile cu dezvoltare posterioară* pot îmbrăca caracterele clinice ale formațiunilor retroperitoneale, renale (palpabile prin lombă, contact lombar).

Hepatomegalia

Hepatomegalia izolată, regulată, poate fi produsă de chisturile hidatice cu dezvoltare în segmentele centrale ale ficatului.

În cazurile în care tabloul clinic îmbracă un caracter acut fiind dominat de dureri importante în hipocondrul drept, ce pot fi însoțite de fenomene alergice, febră, frisoane şi/sau icter, acestea semnează apariția complicațiilor care constau din rupturi, suprainfectare sau complicații biliare.

Complicațiile sunt de cele mai multe ori în prim planul manifestărilor clinice ale chistului hidatic hepatic, iar cele biliare sunt de departe cele mai frecvente. Fistulele biliare din perichist care de altfel particularizează localizarea hepatică a chistului hidatic, sunt generatoare de complicații alergice, mecanice şi infecțioase.

Colicile biliare şi tulburările dispeptice („dispepsia hidatică" descrisă de Dévé)

Sunt frecvent întâlnite pe parcursul evoluției chistului hidatic şi se datorează edemului alergic produs de lichidul hidatic la nivelul endoteliului biliar, sfincterului Oddi, mucoasei duodeno-jejunale. Prezența lichidului hidatic în arborele biliar şi intestin este secundară fisurării chistului în căile biliare [4, 7, 11–13].

Erupțiile alergice cutanate de tip urticarian

Sunt rezultatul reacției gazdei la contactul cu anumite componente ale lichidului hidatic care ajunge prin fistulele biliochistice în tubul digestiv [7].

Sindromul de migrare

Este produs de ruptura chistului în căile biliare, îndeosebi a chisturilor dezvoltate în segmentele hepatice centrale şi paramediane. Migrarea în arborele biliar a materialului parazitar (fragmente de proligeră, vezicule fiice) poate declanşa un tablou clinic zgomotos caracterizat prin colici biliare intense, icter de tip retentiv, la care frecvent se adaugă febra şi frisonul ca semn al angiocolitei asociate. Alteori sindromul biliar obstructiv îmbracă forma anatomoclinică a unei colecistite acute de cauză coledociană şi origine hidatică. Materialul parazitar poate ajunge rareori din calea biliară principală în tubul digestiv de unde se poate elimina prin scaun (hidatidocolia, hidatidenteria lui Dévé), sau prin vomă (hidatidemesisul). Ruptura în căile biliare de calibru mare a chisturilor este întâlnită cu o frecvență apreciată la aproximativ 8–10% din chisturi [4, 9].

Abcesul hepatic de origine hidatică

Se manifestă clinic prin semne caracteristice (hepatomegalie dureroasă, febră, frison, stare generală alterată) şi este tot o consecință a fistulei bilioperichistice şi a infecției ascendente a chistului cu germeni din tractul digestiv.

Litiaza biliară

Este asociată cu chistul hidatic într-o proporție variabilă după diverşi autori (8–18%) şi recunoaşte mai multe mecanisme de producere.

Litiaza hidatică este secundară ruperii chistului în căile biliare şi migrării de material hidatic în acestea. Materialul parazitar formează nuclei de precipitare pentru sărurile biliare. Acest mecanism presupune trecerea conținutului parazitar în căile biliare fără un sindrom de migrare zgomotos (icter, angiocolită).

Litiaza parahidatică poate apare în evoluția chisturilor datorită stazei în vezica biliară produsă fie prin edemul alergic al cisticului şi adenopatie pediculară compresivă (ganglionul cistic), fie prin compresie directă a chistului asupra veziculei cu modificarea poziției acesteia (orizontalizare, medializare, ascensionare, coborâre „„îngropare" în ficat) [9].

Litiaza comună este o leziune coexistentă chistului, între cele două afecțiuni nu se poate stabili o relație de cauzalitate.

La aceste trei categorii descrise de A. Cendan, I. Juvara şi colab. adaugă şi *litiaza posthidatică* apărută după tratamentul chirurgical al chistului şi

produsă de staza şi infecţia din cavitatea restantă după îndepărtarea parazitului.

Simptomatologia pleuropulmonară

Poate fi nespecifică, de împrumut, produsă de chisturile dezvoltate pe faţa diafragmatică a ficatului şi manifestată clinic prin:

- tuse seacă,
- durere iradiată în umăr, iar examenul clinic poate decela
- abolirea vibraţiilor vocale,
- matitate cu convexitate cranială,
- murmur vezicular dispărut.

Această simptomatologie poate premerge apariţia *fistulelor biliochistobronşice şi biliochistopleurale,* complicaţii rare dar grave a chisturilor cu această localizare. Fistula biliochistică reprezintă un prim timp ale acestor complicaţii, urmată de erodarea diafragmului şi constituirea fie a comunicării biliochistopleurale (fistula biliopleurală, colepleurezia), fie a celei biliochistopulmonare (fistula biliobronşică) [7, 15, 16]. Fistula biliochistopleurală se poate deschide secundar în plămân realizând o fistulă biliochistopleurobronşică [7, 16]. Manifestările clinice caracteristice ale comunicării biliochistobronşice sunt vomica hidatică (hidatidoptizia) şi vomica biliară (biliptizie). Ruptura chistului în pericard este o complicaţie posibilă, dar foarte rar întâlnită [7, 17].

Sindroamele de compresie venoasă

Pot fi produse prin:

- compresia venei cave inferioare,
- prin compresia venelor suprahepatice, reprezentând una din cauzele sindromului „Budd Chiari” şi
- prin compresia venei porte producând hipertensiune portală intra- sau prehepatică.

Sindroamele peritoneale

Pot fi secundare fisurării sau ruperii chisturilor în cavitatea peritoneală. *Echinococoza secundară peritoneală difuză* este urmarea fie a unui traumatism abdominal, fie a unei puncţii. Protoscolecşii conţinuţi în chist se răspândesc pe seroasa peritoneală şi dau naştere la numeroase chisturi hidatice secundare. Vărsarea brutală a conţinutului chistic în peritoneu se manifestă clinic sub forma şocului anafilactic însoţit de semne de peritonită şi poate fi letală.

Hidatidoperitonita închistată

Este secundară ruperii traumatice a unui chist hidatic urmată de constituirea unei colecţii interviscerale închistate ce conţine materialul hidatic migrat. Atunci când chistul care a generat hidatidoperitonita închistată este complicat cu fistulă biliară în interiorul colecţiei se găseşte şi bilă realizând o *coleperitonită hidatică închistată*.

Diagnosticul diferenţial clinic al chistului hidatic se face în contextul semnelor şi sindroamelor clinice produse pe parcursul evoluţiei sale (tumoră de hipocondru drept, hepatomegalie izolată, icter mecanic, angiocolită, hipertensiune portală etc.).

DIAGNOSTIC IMAGISTIC

Radiografia abdominală simplă

Poate aduce uneori informaţii sugestive pentru prezenţa chistului hidatic în ficat. Astfel, bombarea segmentară a hemidiafragmului drept (imagine în „brioşe”), poate indica exteriorizarea unui chist pe faţa diafragmatică a ficatului (fig. 51.104). Imaginile radioopace de intensitate osoasă, arcuate sau circulare, dispuse în hipocondrul drept, pe aria de proiecţie a ficatului, pot reprezenta depuneri de calciu în perichist. Imaginea hidroaerică (hidropneumochist) poate corespunde chisturilor hidatice cu fistulă biliară parţial evacuate şi infectate, în care se acumulează gaze produse de germenii microbieni.

Figura 51.104. Ascensionarea hemidiafragmului drept produsă de un chist hidatic hepatic.

Ecografia

Reprezintă în prezent metoda imagistică cel mai frecvent folosită în diagnosticul chistului hidatic hepatic.

Imaginea caracteristică este de chist rotund-ovalar, bine delimitat, care poate conține structuri lineare, curbate sau rotunde, reprezentând membrana proligeră decolată sau vezicule fiice, aspecte considerate patognomonice pentru chistul hidatic. Există mai multe clasificări ecografice ale chisturilor hidatice (Liu Jing, Carmeni-Maestrini, Gharbi, OMS – grupul de lucru pentru hidatidoză 2001) [2, 18, 19]. Cea mai folosită este clasificarea Gharbi modificată de OMS în 2001 şi cuprinde 6 tipuri de imagini ecografice [2, 20]:

- *Tipul 1*, chist cu conținut, uniform, foarte bine delimitat, dar fără a se vizualiza net peretele chistic. Această imagine poate corespunde atât unui chist hidatic univezicular fertil, cât şi unui chist neparazitar (chist seros, chist solitar), diferențierea se va face prin alte metode diagnostice (imunologie, diagnostic parazitologic prin puncție cu ac fin).
- *Tipul 2*, chist cu conținut lichidian uniform, cu mici ecouri declive generate de nisipul hidatic („*Snowflak sign*") şi cu perete chistic vizibil. Imaginea este patognomonică pentru chistul hidatic univezicular fertil.
- *Tipul 3*, chist cu conținut septat în formă de roată („*Wheel-like*") sau în formă de fagure de miere („*honeycomb-like*"), datorat prezenței veziculelor fiice din interiorul chistului şi cu perete chistic vizibil. Acest aspect ecografic este patognomonic pentru chistul hidatic multivezicular fertil.
- *Tipul 4*, chist cu conținutul asemănător celor uni sau multiveziculare (tip 2 sau 3) la care se adaugă o membrană flotantă, mai mult sau mai puțin depărtată de peretele chistic, reprezentând proligera decolată („*waterlily sign*"). Este imaginea ecografică patognomonică pentru chistul hidatic care comunică cu arborele biliar.
- *Tipul 5*, chistul cu conținut heterogen, hiper şi hipoecogen, asemănător unui ghem de lână („*ball of wool sign*"), în care nu se pot decela vezicule fiice. Acest aspect poate corespunde unui chist multivezicular cu structurile membranare parazitare degenerate, foarte posibil infertil, dar şi altor procese patologice hepatice (tumori, abcese) de care trebuie diferențiat prin alte metode diagnostice.
- *Tipul 6*, chist cu perete gros cu calcificări parțiale sau totale cu conținut heterogen, corespunde unui chist hidatic calcificat, infertil.

Tomografia computerizată (TC)

Aspectul computer tomografic al chistului hidatic este de masă hipodensă bine delimitată, rotund ovalară, ocupatoare de spațiu în parenchimul hepatic (fig. 51.104, fig. 51.105). În interiorul chisturilor multiveziculare se văd clar veziculele fiice (fig. 51.105) şi membrana proligeră

Figura 51.105. Chist hidatic hepatic multivezicular (aspect TC).

Figura 51.106. Chisturi hidatice hepatice univeziculare juxtapuse (aspect TC).

atunci când este decolată. Tomografia computerizată hepatică pune mai clar în evidenţă calcificările perichistului decât ecografia şi poate surprinde uneori existenţa comunicărilor biliochistice cu canalele biliare mari. Tomografia computerizată permite localizarea cu precizie a chisturilor în parenchimul hepatic, locul şi amploarea exteriorizării lor la suprafaţa organului, fiind mai utilă în stabilirea tipului tratamentului chirurgical.

Imagistica prin rezonanţă magnetică

Face posibilă alături de evidenţierea clară a leziunii şi a caracterelor ei (superioară celorlalte metode imagistice), efectuarea colangiografiei RM, care poate arăta prezenţa materialului hidatic migrat în arborele biliar şi uneori comunicările chistobiliare.

Radiografia toracică

Este obligatorie la toţi bolnavii cu chist hidatic hepatic. Descoperirea coexistenţei unor chisturi pulmonare (fig. 51.107) va impune în cazul operaţiilor seriate abordul primar al leziunilor pulmonare şi ulterior a celor hepatice. În acest fel se evită o posibilă rupere a chisturilor pulmonare în arborele bronşic în timpul intubaţiei orotraheale şi a ventilaţiei mecanice din timpul anesteziei generale. Radiografia pulmonară poate decela modificări sugestive pentru complicaţiile pleuropulmonare ale chisturilor hepatice exteriorizate subdiafragmatic.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL UNOR COMPLICAŢII

Colangiografia endoscopică retrogradă

Permite diagnosticul migrării de material parazitar transfistulos (vezicule fiice, fragmente de perete chistic) în calea biliară principală şi poate pune în evidenţă fistulele biliochistice din perichist.

Colangiografia intraoperatorie

Îşi găseşte indicaţia în chisturile cu fistulă biliară la care datele clinice, paraclinice şi de explorare intraoperatorie sugerează migrarea materialului hidatic în arborele biliar. Colangiografia furnizează informaţii despre localizarea, dimensiunile, numărul fistulelor biliare, poziţia lor faţă de cavitatea restantă. Datele furnizate de colangiografia intraoperatorie permit aprecierea vacuităţii căii biliare principale sau a prezenţei materialului hidatic la acest nivel (hidatidocolie) precum şi funcţia sfincterului Oddi. Investigaţia mai este folosită şi pentru a stabili relaţia cu arborele biliar a chisturilor profunde neexteriorizate. Momentul efectuării este după evacuarea conţinutului chistului pentru a putea obţine trecerea substanţei de contrast din arborele biliar în cavitatea restantă decomprimată (fig. 51.108). Efectuarea înaintea decomprimării chistului poate să nu evidenţieze prezenţa şi tipul fistulelor biliare aducând informaţii numai despre calea biliară principală, veziculă şi sfincterul Oddi.

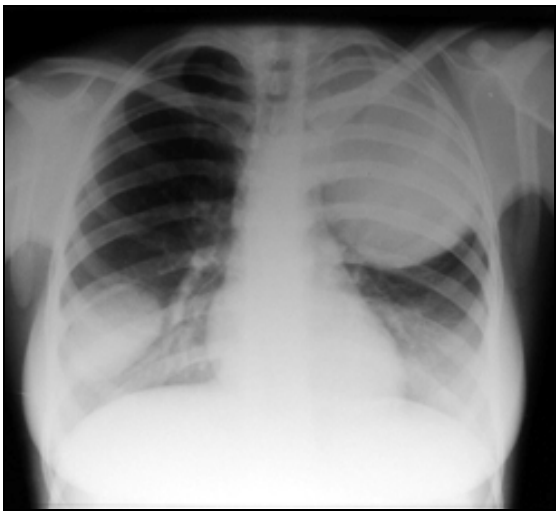


Figura 51.107. Radiografie toracică boală hidatică hepato-pulmonară.

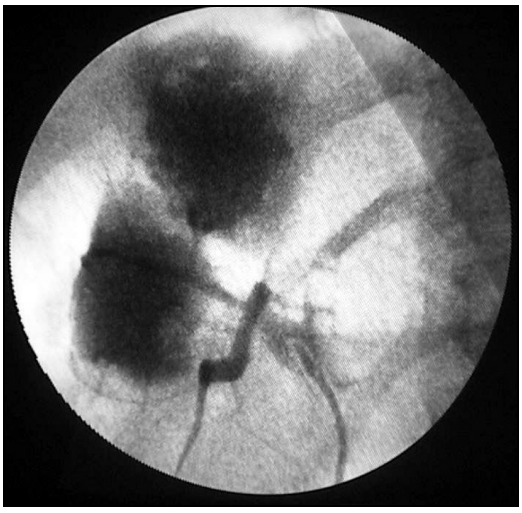


Figura 51.108. Colangiografie intraoperatorie transcistică: opacifierea cavităţii perichistice prin fistulă biliară.

Ecografia intraoperatorie

Permite stabilirea poziției chisturilor profunde față de capsula ficatului (locul unde distanța dintre chist şi capsulă este cea mai mică), a raporturilor acestora cu elementele vasculo-biliare şi a conținutului căii biliare principale.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Diagnosticul imunologic

Are ca scop obiectivarea relației dintre gazdă şi forma larvată a parazitului fie pe baza răspunsului imun al gazdei (celular, umoral), fie prin identificarea antigenelor parazitului în serul gazdei.

Testele de imunitate celulară

Obiectivează transformările calitative şi cantitative ale leucocitelor implicate în răspunsul imun mediat celular, sau efectele acestor transformări la nivel cutanat (intradermoreacție), în urma administrării de antigene hidatice. Dintre testele de imunitate celulară amintim:

- testul de degranulare a bazofilelor,
- testul de transformare limfoblastică (TTL),
- testul de eozinofilie provocată, reacția Casoni [21].

Testele de imunitate umorală

Obiectivează existența anticorpilor antiparazitari în serul pacienților pus în contact *in vitro* cu diferite produse antigenice. Există numeroase metode de testare a imunității umorale specifice chistului hidatic:

- aglutinarea latex (testul LA),
- hemaglutinarea indirectă (testul HAI),
- floculare la bentonită (testul BFT),
- fluorescența indirectă a anticorpilor (testul IFAT),
- imunoelectroforeza (testul IEF),
- contraimunelectroforeza (CIF),
- imunoelectrotransferul (testul EITB),
- dubla difuzie (DD),
- testul radioalergosorbent (RAST),
- radioalergoimunologia (RAI),
- testul radioimunosorbent (testul RIST),
- testul *immunobending* (HA-DIA),
- imunoadsorbția enzimatică (ELISA-IgG) etc. [2, 20].

Testul imunoenzimatic IgG ELISA (*Enzyme-lynked immunosorbent assay*) este cel mai des folosit în prezent, având o specificitate de 89%. Testul este utilizat în diagnosticul bolii, dar şi în monitorizarea eficienței terapeutice, anchete epidemiologice, screeningul echinococozei [2]. Specificitatea testului creşte cu vârsta pacienților şi în hidatidoza hepatică față de celelalte localizări.

La bolnavii cu chisturi hidatice hepatice viabile (fertile), electroforeza serică arată o creştere a gamaglobulinelor, iar imunelectroforeza indică creşterea fracțiunilor IgG şi IgE.

Testele de identificare a antigenelor hidatice

Testele de identificare a antigenelor hidatice circulante (aparținând lichidului hidatic) şi a complexelor imune ale acestora este folosită mai rar, fiind mai puțin sensibilă comparativ cu identificarea anticorpilor specifici. Detectarea antigenelor circulante reflectă însă mai bine viabilitatea parazitului şi, de aceea, poate fi folosită la monitorizarea postterapeutică a bolii. Identificarea antigenelor hidatice în ser se face prin metoda imunoadsorbției enzimatice (ELISA) sau prin testul de coaglutinare (Co-A). Identificarea antigenelor hidatice în produsele patologice (vomică, lichid hidatic obținut prin puncție) se poate face prin metodele: ELISA, HA-DIA, Co-A [2] etc.

Deşi specificitatea testelor imunologice este în prezent mare, interpretarea lor se va face numai prin corelare cu datele epidemiologice, clinice şi imagistice.

Diagnostic parazitologic

Diagnosticul parazitologic microscopic constă în evidențierea în lichidele patologice a protoscolecşilor şi a cârligelor lor fie prin examen direct, fie cu ajutorul reacției „Siebnick Passini". Microscopic se poate identifica de asemenea pe fragmente de chist structura caracteristică a cuticulei (lamele concentrice) şi colorația „PAS" a proligerei [2].

Diagnosticul parazitologic molecular permite identificarea ADN-ului caracteristic speciei şi subspeciilor de *T. Echinococcus*, pus în evidență prin reacția „PCR"(*polymerase chain reaction*) chiar şi atunci când există un singur ou de parazit

în materialul recoltat şi analizat. Diagnosticul parazitologic molecular este util pentru stabilirea caracterului parazitar al lichidelor şi fragmentelor obținute prin puncția chisturilor [2].

TRATAMENT

TRATAMENT MEDICAL

Preocuparea pentru un tratament medical este veche dar diferitele tratamente încercate de-a lungul timpului (vaccinoterapie, imunoterapie, chimioterapie) nu au fost urmate de rezultatele scontate. În ultima decadă au intrat în uzul terapeutic mai multe medicamente dintre care cele mai folosite sunt *albendazolul* şi *mebendazolul* cu efect paraziticid şi *praziquentelul* cu efect parazitostatic.

Indicațiile chimioterapiei

Stabilită de OMS în 1996, sunt legate în principal de:

- tratamentul adjuvant pre- şi postoperator,
- de boala hidatică pluriviscerală şi
- de bolnavii care prezintă contraindicații pentru tratamentul chirurgical.

Contraindicațiile chimioterapiei

Sunt legate de prezența complicațiilor chisturilor sau de moartea parazitului (chisturi cu aspect ecografic tip Gharbi 5,6, cu imunologie negativă) [2]. Rata de succes pentru chimioterapie ca unică metodă terapeutică este apreciată la 10–13% remisiune completă, 40–60% remisiune parțială, 10–30% insucces [2].

Albendazolul este un derivat benzimidazolic paraziticid pentru viermii cilindrici, laţi şi pentru formele larvare ale *E. granulosus*. Acționează la nivelul celulelor paraziților, respectiv a membranei proligere a *E. granulosus*, prin inhibarea polimerizării β-tubulinei din care se formează tubulii intracitoplasmatici şi prin care se absoarbe glucoza. Împiedicând absorbția glucozei parazitul moare, iar membrana proligeră suferă un proces de veziculație şi fibrozare devenind infertilă. Doza de albendazol este de 10–15 mg/kgc/zi, în două prize, cură de 30 de zile, repetată, cu 2 săptămâni pauză între cure. Biodisponibilitatea medicamentului este bună.

Praziquantel este un derivat piperazino-chinolonic, activ pe viermii laţi din clasa trematode şi cestode, inclusiv forma larvară a acestora. Acțiunea sa parazitostatică se datorează alterării metabolismului calciului, inhibării malat-dehidrogenazei la nivelul parazitului şi efectului imunostimulator antiparazitar produs de exprimarea unor antigene prin alterarea formei larvare [2]. Efectele în hidatidoză sunt moderate. Posologia este de 50 mg/kgc/zi, fracționat în 3 doze zilnice, cură de 2 săptămâni.

Mebendazolul este un derivat benzimidazolic cu spectru larg antihelmintic. Efectul său este asemănător cu al albendazolului [2]. Biodisponibilitatea mebendazolului este redusă din cauza absorbției intestinale variabile, legării plasmatice de proteine şi metabolizării hepatice, iar toxicitatea dozelor eficiente terapeutic este relativ însemnată (hepatotoxic, embriotoxic, medulotoxic). Doza de mebendazol în hidatidoză este de 30–50 mg/kgc/zi, în 3 prize, timp de 3–4 săptămâni, cu repetarea de patru ori a curei, la un interval de 2 săptămâni.

Alte chimioterapice utilizate pe scară redusă în terapia chistului hidatic sunt: Netobimina, Febendazolul, Doxirubicina, Ciclosporina A, IFN-α, IFN-γ, Izoprinozona [2].

TRATAMENT PRIN PUNCȚIE

Puncția percutană a chisturilor hidatice hepatice a fost contraindicată din cauza riscului scurgerii conținutului chistic în peritoneu, cu consecințele binecunoscute (şocul anafilactic şi echinococoza secundară). Ghidarea ecografică a puncției şi utilizarea unor ace fine a făcut posibilă efectuarea manevrei, la unele chisturi, fără apariția complicațiilor amintite. Prin acul de puncție se extrage conținutul lichidian, se introduce o soluție paraziticidă care se reaspiră după un interval de timp (PAIR, prescurtarea de la: *percutaneous puncture aspiration instillation reaspiration*). Puncția se poate repeta după 72 de ore (D-PAIR) [20].

Indicațiile metodei

Sunt legate de pacienții inoperabili sau de cei care refuză operația. Prin puncție pot fi abordate chisturile cu diametru mai mare de 5 cm, cu aspect ecografic tip Gharbi 1–2 (univeziculare).

Contraindicații

Sunt contraindicate de la puncție:

- chisturile multiveziculare, septate, profunde sau mult exteriorizate (risc de diseminare peritoneală),
- chisturile cu fistulă biliară şi chisturile „moarte" (aspect ecografic tip Gharbi 4–5).

Puncția trebuie precedată şi urmată de tratament chimioterapic. Puncția se execută sub anestezie locală, profilaxie antialergică şi antibiotică, în spital [20].

Protocolul punctiei

Este următorul [20]:

- Puncția chistului cu ac fin ghidat ecografic.
- Aspirarea a 10–20 ml lichid din chist, urmată de evidențierea ecoscopică a decolării membranei proligere. Lichidul este examinat microscopic pentru diagnosticul parazitar de certitudine. Prin introducerea de substanțe de contrast se pot pune în evidență fistule biliare.
- Instilația soluției paraziticide care poate fi alcoolul etilic 90%, soluția NaCl 20%, soluța de iod-pirolidină, soluția de nitrat de argint, apa oxigenată. Soluția instilată este lăsată pe loc timp de 20 de minute.
- Reaspirarea lichidului din chist este urmată de examinarea sa microscopică pentru verificarea efectul paraziticid. Prezența de protoscolecşi viabili impune reinstilarea soluției.

Puncția poate fi repetată la 72 de ore (*Double-PAIR*). Bolnavul este urmărit ecografic şi imunologic lunar timp de şase luni apoi anual 5 ani [20].

Puncția nu este lipsită de riscuri, putând fi urmată de complicațiile generale ale oricărei puncții (hemoragie, infecție) şi specifice chistului hidatic, şoc anafilactic, hidatidoză secundară [21] şi infecția chistului mort restant.

TRATAMENT CHIRURGICAL

Indicația tratamentului chirurgical în chistul hidatic hepatic se adresează în principiu oricărui chist cu diametru mai mare de 5–6 cm, chiar asimptomatic, având în vedere potențialul de creştere, dar mai ales de apariție a complicațiilor.

Sunt contraindicate de la tratamentul chirurgical chisturile calcificate complet, dovedite infertile de testele imunologice. În cazul chisturilor necomplicate, pot exista contraindicații legate de terenul bolnavului, de eventualele afecțiuni grave concomitente.

De-a lungul timpului au fost descrise numeroase tehnici chirurgicale de tratament al chisturilor hidatice hepatice fără ca vreuna dintre ele să se fi impus. La aceasta contribuie varietatea anatomopatologică foarte mare a chisturilor hidatice hepatice, dar şi numeroasele complicații pe care le pot genera.

Principiile tratamentului chirurgical al chistului hidatic hepatic constau în inactivarea şi îndepărtarea parazitului, urmată de tratarea cavității restante şi a complicațiilor, atunci când există.

Calea de abord chirurgical

Este dictată de localizarea chistului, de dimensiunea sa şi de prezența unor complicații.

În principiu, pentru chisturile localizate în lobul hepatic drept majoritatea chirurgilor preferă incizia subcostală dreaptă, iar pentru cele din lobul stâng, incizia mediană.

Aceste căi de abord pot fi lărgite în funcție de necesități, ele fiind suficiente pentru rezolvarea oricărei localizări.

Rareori poate intra în discuție toraco-freno-laparotomia dreaptă pentru unele chisturi cu dezvoltare posterioară la nivelul lobului drept sau în cazul prezenței unei fistule chisto-bronşice.

În general, din cauza complicațiilor ce pot apare postoperator, chirurgii evită deschiderea ambelor cavități, peritoneală şi pleurală, dacă acest lucru nu este absolut necesar.

În ultimii ani şi-a făcut din ce în ce mai mult loc *abordul laparoscopic* al chisturilor hidatice hepatice mai ales în cazuri necomplicate.

Principiile de tratament sunt identice cu cele din chirurgia deschisă.

Abordul laparoscopic are avantajul incontestabil al inspecției vizuale excelente a interiorului cavității chistului cu posibilitatea tratării (clipare sau sutură directă) a unor eventuale fistule biliare.

Intervențiile laparoscopice necesită un instrumentar special de extragere a conținutului chistului, operațiune care este uneori anevoioasă (chisturi de mari dimensiuni, multiveziculare) şi grevată de riscul „infestării" cavității peritoneale în lipsa realizării unei izolări foarte bune a teatrului operator.

Echipa chirurgicală trebuie să fie foarte bine antrenată în astfel de intervenții şi să poată sesiza, atunci când este cazul, momentul în care este indicată conversia la chirurgie deschisă (aderențe inflamatorii importante, hemoragia, prezența de material hidatic în căile biliare etc.). Indicația de elecție pentru abordul laparoscopic îl reprezintă chisturile univeziculare necomplicate, cu exteriorizare pe una din fețele ficatului.

Tratarea parazitului

Înlăturarea parazitului începe cu inactivarea lui *in situ* prin puncție, aspirația unei cantități de lichid hidatic urmată de instilația unei cantități echivalente de soluție paraziticidă. Soluțiile folosite trebuie să distrugă parazitul fără însă a produce leziuni tisulare. În acest scop se folosesc:

- alcoolul 90%,
- NaCl 20%,
- apa oxigenată,
- soluția de iod-pirolidonă,
- soluția de nitrat de argint etc.

Cantitatea de soluție introdusă variază în funcție de volumul şi caracterul chistului (10 ml pentru chisturile mici univeziculare, 30–50 ml pentru chisturile mari multiveziculare) [9]. Timpul de contact al soluțiilor cu conținutul chistic este de 5–10 minute [9, 20]. Pe parcursul manevrelor de înlăturare a parazitului, izolarea zonei de perichist, pe care se lucrează (cu materiale textile), de restul cavității peritoneale şi de versanții inciziei este obligatorie pentru a evita însămânțarea accidentală a protoscolecşilor. Izolarea se face cu meşe şi câmpuri îmbibate cu soluții paraziticide. Folosirea unor pâlnii metalice pentru izolare (dispozitivul Aaron) este aplicabilă doar chisturilor mult exteriorizate anteroinferior.

Evacuarea conținutului chistic se face printr-o perichistotomie suficient de largă (cca 3–4 cm) plasată în locul cel mai uşor accesibil. Chisturile univeziculare se golesc uşor; după aspirarea lichidului hidatic se extrage cu uşurință peretele membranos al chistului. Chisturile multiveziculare se evacuează greu, deoarece aspirația prin puncție nu este eficientă. De aceea, perichistul gros se secționează progresiv, se reperează cu două pense şi se aspiră conținutul cu un aspirator puternic. Veziculele fiice mari se puncționează, iar cele mici se aspiră sau se extrag. Controlul evacuării tuturor resturilor de material hidatic, inclusiv a celui provenit din chisturile comunicante (posibil coexistente) precum şi lavajul repetat al cavității restante pun la adăpost de apariția hidatidozei secundare postoperatorii juxtahepatice şi peritoneale [9]. Conținutul chisturilor multiveziculare, vechi, devitalizate, are un aspect păstos, asemănător unei magme grunjoase, conține resturi de vezicule fiice sparte şi ratatinate, este neinfestant şi datorită consistenței se evacuează mai uşor cu ajutorul unei linguri decât prin aspirare.

Tratarea perichistului

Principala problemă a tratamentului chirurgical al chistului hidatic este tratarea cavității perichistice rămase după eliminarea parazitului. Mai toate complicațiile postoperatorii au drept cauză neadaptarea procedeelor chirurgicale la particularitățile morfologice ale cavității perichistice. Varietatea formelor anatomoclinice pe care le poate îmbrăca echinococoza hepatică a dus la imaginarea şi aplicarea unui număr de intervenții chirurgicale, care urmăresc atingerea aceluiaşi scop, respectiv dispariția cavității perichistice. În general, procedeele chirurgicale se pot împărți în două mari categorii:

- unele aşa-zise „conservatoare" care fie abandonează cavitatea perichistică fie, cum sunt cele mai numeroase, rezecă doar o porțiune din perichist.
- Celelalte procedee aşa-zise „radicale" sunt cele care îndepărtează în totalitate cavitatea perichistică cu un sacrificiu mai mic sau mai mare de parenchim hepatic.

Fistula biliară în perichist

Este complicația care particularizează localizarea hepatică a chistului şi reprezintă principala problemă a evoluției cavității perichistice atunci când aceasta rămâne pe loc, total sau parțial, după operațiile „conservatoare". De aceea, prezența sau absența fistulei biliare este elementul central în alegerea procedeului chirurgical pentru tratamentul chisturilor hidatice ale ficatului. Dacă investigațiile preoperatorii pot sugera posibila prezență a fistulei, explorarea intraoperatorie este decisivă pentru tranşarea problemei şi implicit pentru alegerea procedeului chirurgical. Din acest motiv preferăm sistematizarea intervențiilor clasice în funcție de prezența fistulei biliare, dar şi a atitudinii față de cavitate. Ținînd seama de absența sau prezența fistulelor biliare, dar şi de amploarea gestului chirurgical față de perichist, procedeele chirugicale pot fi clasificate astfel:

Perichisturi fără fistulă biliară

Perichistotomia – perichistorafie constă în perichistorafie fără drenaj după evacuarea parazitului printr-o perichistotomie. Această operație are avantajul unei intervenții minore, rapide, lipsită de riscuri intraoperatorii. Dezavantajele apar relativ frecvent, decurgând din lăsarea pe loc a unei cavități închise care prezintă riscul acumulării de secreții (limfă, perichist descuamat, sânge) ce se pot infecta transformându-se în abces.

Perichistotomia – perichistorafie cu drenaj extern este cunoscută şi sub numele de „marsupializare strâmtă", descrisă de C. Rivas sau „reducere cu drenaj" [7]. Această operație este diferită de marsupializare, prima modalitate de drenaj extern a cavității perichistice, constând în sutura perichistostomei la tegumentele peretelui abdominal. Marsupializarea, astăzi operație având caracter istoric, era grevată de complicații postoperatorii numeroase (fistulă biliară externă, supurații ale cavității, îngrijire anevoioasă şi îndelungată a stomei). Drenajul extern prin intermediul unui tub de dren propus de C. Rivas a constituit un real progres. Neajunsurile perichistotomiei-rafie, sunt înlăturate de perichistotomia-rafie cu drenaj: aceasta asigură evacuarea secreților şi urmărirea caracterului acestora, confirmă „uscarea" cavității perichistice şi permite eventuala urmărire radiologică. O variantă tehnică este cea descrisă de D. Burlui, în care drenajul se face transomfalic sau transligamentar. Ambele tipuri de operații sunt indicate în tratarea chisturilor hidatice tinere, univeziculare, cu perichist subțire evident fără fistulă biliară, condiții întâlnite mai ales la copii sau la tineri, în infestări de dată recentă.

• *Perichistectomia parțială* realizează o „descăpăcire" (dezoperculare) a chistului prin rezecția perichistului exteriorizat extrahepatic şi lăsarea pe loc a unei „cupe" de perichist care comunică larg cu cavitatea peritoneală. Metoda este indicată mai ales în chisturile fără fistulă biliară şi exteriorizate pe fața viscerală a ficatului (operația Lagrot). Chisturile exteriorizate pe fața diafragmatică se drenează mai ineficient după perichistectomie parțială şi, în plus, prin aderențele postoperatorii dintre marginile perichistului restant şi diafragm se poate constitui o cavitate ce favorizează acumularea de secreții, posibil punct de plecare în formarea abceselor subfrenice

Din aceste motive, eforturile chirurgilor s-au îndreptat fie către găsirea unor modalități cât mai eficiente de drenaj al cavității perichistice restante, fie către modalități de reducere a acesteia. S-a propus *drenajul cu două tuburi* prin care să se obțină o „uscare" mai eficientă a cavității restante, eventual prin lavaj. Pentru obținerea unui drenaj cât mai direct, I. Juvara a descris drenajul extrapleural transpleuro-diafragmatic al cavității restante, iar D. Burlui drenajul transomfalic sau transligamentar.

Pentru reducerea cavității restante au fost propuse mai multe procedee. „Tunelizarea" cavității propusă de I. Juvara transformă cavitatea într-un tunel prin sutura invaginantă a marginilor rămase după perichistectomie parțială. Alte procedee realizează reducerea cavității perichistice prin burse etajate (Delbet, Guedj). Plombajul cavității restante după rezecția perichistului exteriorizat cu porțiuni din marele epiploon (Mauclaire) sau chiar cu plămân (D. Burlui), nu asigură „uscarea" cavității restante putând însă să blocheze tuburile de dren şi să favorizeze constituirea unui abces.

Perichisturi hidatice cu fistulă biliară

Prezența fistulei biliare se diagnostichează în general uşor prin constatarea bilei amestecată cu materialul hidatic sau prin acumularea ei spontană în cavitatea restantă după evacuarea parazitului. Un gest simplu, dar eficient, este plasarea în cavitatea chistului a unei meşe de tifon care se va colora cu bilă în cazul existenței unei fistule biliare. De asemenea, fistula poate fi obiectivată, inclusiv debitul şi topografia ei, printr-o colangiografie intraoperatorie obținută prin injectarea substanței de contrast, puncționând colecistul sau transcistic în cazurile în care a fost efectuată şi colecistectomia.

Atitudinea chirurgicală de urmat în cazul prezenței fistulei biliare diferă la fiecare caz în parte, un rol important având-o experiența şi preferințele chirurgului.

Perichistectomia parțială cu sutura fistulelor constă în punerea în evidență a fistulelor biliare şi închiderea lor prin suturi cu fire „sprijinite" în „X" după dezopercularea perichistului. Deşi pare atractivă, operația este rareori posibilă deoarece accesul vizual şi instrumental asupra fistulelor în cavitatea restantă este posibil în cazul chisturilor localizate în segmentele anterioare ale ficatului. Sutura unui orificiu fistulos se face numai dacă acesta este de tip terminal şi nu este de diametru mare. Sutura unei fistule laterale pe un canal biliar important poate duce la stenoza lui cu retenție biliară segmentară.

Drenajul extern bipolar al cavității restante, operație propusă de J. Dévé, asigură pe de o parte drenajul cavității restante, iar pe de altă parte drenajul biliar extern care împiedică acumularea bilei în cavitatea restantă [7]. În cazul chisturilor cu fistulă biliară mare şi migrare de material hidatic în căile biliare, care impun extragerea acestuia prin coledocotomie, drenajul biliar extern se face cu tub Kehr procedeu descris de T. Burghele [25].

În cazul chisturilor cu fistulă biliară fără migrare de material hidatic în arborele biliar, deci cu o CBP nedilatată, drenajul biliar extern se poate realiza transcistic (după colecistectomie) sau axial transomfalic după tehnica descrisă de D. Burlui [7]. O modalitate dublă de drenaj este cel mixt, extern al cavității perichistice şi intern al CBP prin papilotomie endoscopică.

Drenajul perichistobiliar constă în drenarea cavității perichistice, prin intermediul arborelui biliar fie la exterior, fie în tubul digestiv cu sutura perichistotomiei. Drenajul perichistobiliar *extern* se face printr-un tub Kehr a cărui ramură ascendentă ajunge prin fistula biliară până în cavitatea perichistică după care perichistotomia se suturează etanş cu fire lent rezorbabile, procedeu descris de D. Rădulescu [26].

Drenajul perichistobiliar *intern* descris de P. Goinard, prin papilosfincterotomie operatorie, astăzi realizabil endoscopic, este oarecum echivalent cu o anastomoză biliodigestivă. Prin papilosfincterotomie, cavitatea perichistică este drenată prin intermediul fistulei şi a căilor biliare în duoden.

Acest tip de drenaj se poate practica atunci când orificiul fistulos din cavitatea perichistică este decliv şi larg. Descuamarea unui perichist gros poate să colmateze orificiul fistulos sau CBP şi să ducă la constituirea unui abces cu angiocolită. Închiderea orificiului fistulos înaintea dispariției cavității perichistice poate de asemenea duce la abces hepatic. De aceea, drenajul cu tub Kehr este superior întrucât permite atât lavajul cavității cât şi controlul radiologic al evoluției acesteia.

Drenajul perichistodigestiv are ca scop deversarea bilei din cavitatea perichistică în tubul digestiv, înlăturând astfel neajunsurile drenajului perichistobiliar (declivitatea obligatorie a fistulei, închiderea orificiului fistulei înaintea dispariției cavității reziduale).

Drenajul se poate realiza prin anastomoză:

- perichistojejunală (operație propusă pentru primă dată de P. Goinard),
- perichistogastrică,
- duodenală [7, 22].

Deşi mai laborioasă ca execuție, perichistojejuno-anastomoza pe ansă jejunală defuncționalizată (montaj în „Y" sau „Ω") este superioară celorlalte tipuri de drenaje digestive prin faptul că exclude în totalitate cavitatea perichistică din tranzitul digestiv. Principiul plasării anastomozei în zona declivă a cavității perichistice face ca procedeul să fie indicat în chisturile cu exteriorizare

pe fața inferioară a ficatului dar şi la cele exteriorizate pe fața diafragmatică aproape de marginea anterioară [27]. Chisturile profunde, situate în segmentele centrale ale ficatului, precum şi cele cu fistule de calibru mare în perichist beneficiază de drenajul jejunal al cavității perichistice [24]. Principalul inconvenient al drenajului perichistojejunal îl reprezintă infecția cavității perichistice care poate îmbrăca uneori forme acute (veritabil abces hepatic), dar care poate fi tratată prin intermediul drenajului extern temporar al cavității perichistice [23], realizat de regulă prin montarea unui tub transanastomotic în maniera descrisă de Witzel (fig. 51.109). Celelalte tipuri de derivații perichisto-digestive în care partenerul digestiv este stomacul sau duodenul, deşi mai uşor de efectuat, au dezavantajul pătrunderii sucurilor digestive în cavitatea perichistică [7].

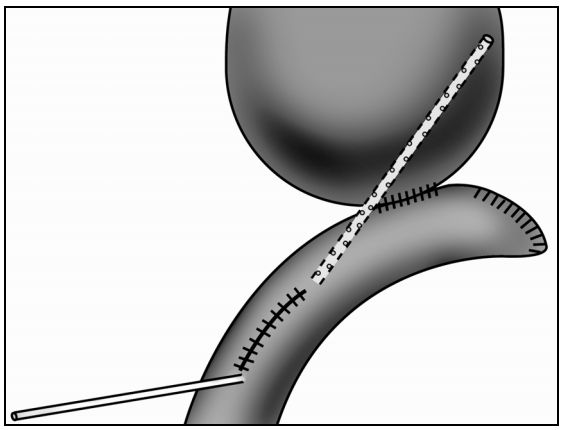


Figura 51.109. Drenajul extern transanastomotic şi transjejunal al cavității perichistice după perichistojejunoanastomoză pe ansă exclusă în „Y".

Perichistectomia totală a fost descrisă pentru prima dată de Pozzi, ca o soluție ideală de tratare a perichistului. Din păcate, procedeul este aplicabil doar în puține situații, în chisturile exteriorizate în cvasitotalitate, situate la nivelul marginii anterioare a ficatului sau la extremitățile lui stângă sau dreaptă. Avantajul metodei este înlăturarea perichistului în totalitate, cu lăsarea unei plăgi hepatice suple, care se vindecă uşor. În localizările profunde, tehnica este periculoasă datorită riscului biliovascular mare, motiv pentru care Mabitt a descris o variantă tehnică denumită *perichistectomie extinsă*. Prin această tehnică se rezecă cea mai mare parte a perichistului, abandonând doar porțiunile situate în raporturi periculoase cu arborele bilio-vascular.

Hepatectomiile practicate sunt cele atipice care îndepărtează teritorii hepatice uşor acesibile, ocupate în întregime de chisturi voluminoase care transformă parenchimul acoperitor într-o lamă de țesut uşor rezecabil şi controlabilă din punct de vedere vasculo-biliar. Este cazul unor chisturi situate în segmentele 2 şi 3, practic desființate ca parenchim funcțional prin evoluția chistului („hepatectomie echinococică"). Hepatectomiile reglate cu sacrificiu de parenchim funcțional considerăm că nu-şi găsesc indicația într-o boală benignă, rezolvabilă prin alte procedee chirurgicale.

Complicații postoperatorii (specifice)

Hemoragia

Sângerarea postoperatorie este o complicație mai frecventă în cazurile în care s-a practicat o rezecție parțială sau totală a perichistului, incluzând aici şi hepatectomiile. Cauza o reprezintă de obicei sângerarea, uneori abundentă, din tranşele de secțiune.

Reintervenția de hemostază se impune. Oprirea sângerării poate necesita folosirea unor metode hemostatice speciale (bureți hemostatici, argon etc.), aplicate pe zonele sângerânde.

Coleperitoneul

Prezența bilei postoperator în cavitatea peritoneală se manifestă de obicei cu un tablou clinic zgomotos, de tip peritonitic, fiind de regulă însoțită şi de scurgere de bilă pe tuburile de dren.

Complicația apare mai frecvent:

- în cazurile în care drenajul cavității restante este ineficient, prin scurgere de bilă din tranşele de hepatectomie,
- în rezecțiile hepatice,
- în intervențiile la care s-a practicat dezopercularea chistului şi nu a fost recunoscută intraoperator prezența unei fistule biliare.

Se impune reintervenția care are ca scop tratarea fistulei biliare (sutură, clipare etc.) şi drenajul eficient de vecinătate.

Tergiversarea reintervenției poate duce la transformarea coleperitoneului în peritonită biliară.

Abcesul hepatic

Apare de obicei după procedeele care conservă cavitatea chistului. Drenajul ineficient al acesteia face ca în interior să se acumuleze secreții (bilă, țesuturi descuamate din perichist etc.) care se suprainfectează. Abcesul hepatic poate să apară şi după derivațiile perichistodigestive la care de asemenea cavitatea restantă nu se evacuează eficient prin anastomoză (anastomoză prea strâmtă sau poziționată nedecliv). Tabloul clinic este grevat de semnele sepsisului. Diagnosticul este în general uşor de stabilit pe baza coroborării semnelor clinice cu explorările imagistice uzuale, ecografie, TC, IRM. Toate vor pune în evidență prezența de lichid şi gaz în cavitatea restantă.

Atunci când există tuburi de dren în cavitatea restantă, lavajul cu soluții antiseptice poate duce la îndepărtarea colecției. Insuccesul lavajului impune reintervenția de evacuare şi drenaj a abcesului.

Fistula biliară externă

Este cea mai frecventă complicație care apare după chirurgia chistului hidatic hepatic. Ea reprezintă de fapt eşecul tentativei de tratament al fistulei biliare constatată intraoperator.

De multe ori debitul fistulei este important (> 100 ml/zi) şi are tendința de a evolua trenant (luni de zile), împiedicând involuția cavității restante.

Diagnosticul sediului şi chiar a dimensiunilor fistulei sunt în general uşor de stabilit prin efectuarea unei fistulografii pe tubul de dren din cavitatea restantă. Substanța de contrast pune în evidență cavitatea şi comunicarea cu arborele biliar (fig. 51.110).

Nu suntem partizanii instilațiilor de substanțe histolitice pe tubul de dren, acestea putând produce leziuni inflamatorii, uneori grave, ale căilor biliare.

S-au obținut rezultate bune prin efectuarea unei papilosfincterotomii endoscopice, obiectivate prin scăderea importantă a debitului fistulei, concomitent cu reducerea şi dispariția cavității restante.

Figura 51.110. Cavitate perichistică în teritoriul hepatic stâng, cu fistulă biliară.

Recidiva

Complicația este rară şi poate fi determinată de inactivarea ineficientă sau evacuarea incompletă a materialului hidatic intraoperator. Uneori este vorba despre creşterea unor chisturi nediagnosticate de prima intervenție.

Atunci când recidiva constă în dezvoltarea unor chisturi în cavitatea peritoneală, de obicei cauza este infestarea cu ocazia intervenției din cauza izolării ineficiente a teatrului operator (poartă denumirea de echinococoză secundară). În toate cazurile se impune de regulă tratamentul chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

1. Lupaşcu G, Panaitescu D, Hidatidoza, Ed Academiei, 1968 p. 12-13; 16-19; 238-239; 22; 51, 47.
2. Cilievici S.E, Crețu C.M., Echinococcus SPP. şi Echinococoza, Ed Cartea Universitară, 2005 p. 6-8; 9-12; 32, 80, 71, 103.
3. Dévé F., Evolution vesiculaire du scolex echinococcique obtenue *in vitro*, C.R. Soc. Biol. 1926, vol. 94, p 440-441.
4. Dévé F., L' echinococcose, Trate de Medicine, Maisson, Paris 1948.
5. Cosett B. H.; Scotto C. T., Les aspects biologiques de la maladie hidatique, France med. 1964, nr 10, p 537-548.
6. Dévé F., L' echinococcose secondaire, Maisson, Paris 1946.
7. Burlui D., Roşca M., Chirurgia chistului hidatic hepatic, Ed. Medicală 1977 p: 7, 22, 25, 29, 49, 50, 56,104, 107,168, 84, 107.
8. Bourgeon R. Guntz M. Catalano H. Alexandre H.J. Moueil J., Incideces de la topographie sur le traitement des kystes hidatiques du foie, J. Chir. (Paris)1964, 5, 375-388.

9. Juvara I; Rădulescu D.; Prişcu A, Probleme medico-chirurgicale de patologie hepatobiliară, Ed. Medicală, 1969. p 168, 169, 181, 199, 165, 218.
10. Oancea T. Viocu G. Bachman M., Chistul hidatic calcificat al ficatului, Chirurgia 1972 21, 1, 41- 46.
11. Brunetti E; Filice C, Echinoccocosis Hydatic Cyst, e medicine, fram Webb MD, 13, 2006.
12. Bourgeon R; Guntz M, Le kyste hidatique du foie, Rev. Prat. (Paris); 1961; 11; 1; 15-28.
13. Toader C; Turdeanu N; Fodor I., Complicaţiile şi relaţiile chistului hidatic cu căile biliare.
14. Yvanissevich O. Rivas C, Tratament des kistes hidatyques; La blessure spheroidale, Chirurgia (Buc.), 1968, 1, 21-28.
15. Juvara I; Prişcu A; Teju G; Vasilescu D, Chistul hidatic pulmonar, Ed. Med. 1958.
16. Juvara I; Mănescu G; Vasilescu D, Probleme clinice şi terapeutice puse de fistule biliobronşice echinococice, Chirurgia Buc. 1956, 4, 555-571.
17. Burlui D. Bercu L, Chitlaru L; Grossu L; Pironkof M; Dinu P, Chist hidatic intrapericardic de origine hepatică, abordat pe cale transpleurală, cu sternotomie transversală, Chirurgia 1960, 3, 395-401.
18. Gharbi H. A. Hassine W. Brauner M.W. Dupuch K. 1981, Ultrasound examination of hydatid liver, Radiology, 28, 161-163.
19. Eckert J. Gemmel M.A. Meslin F. X. Pawlowski Z. S. 2001 WHO/OIE, Manual of Echinococcosis in Humans and animals, a Public Health problem of Global Concern.
20. Sabău D, Chistul hidatic hepatic, din Chirurgia ficatului, Editura Carol Davila 2005; P 332.
21. Brezean I., Diagnosticul chistului hidatic hepatic, Medicina modernă, 2000, Vol. VI, Nr. 2.
22. Goinard P. Pegullo J. Pelissier G., La kysto-jéjunostomie pour certains kystes hydatiques du foie, Mém. Acad.Chir. 1960, 86, 10-11, 297-299.
23. Brezean I., Catrina E, Aldoescu S., Rahimi M., Mănescu D., Vereanu I., Rădulescu D., Importanţa drenajului extern transanastomotic după tratamentul chistului hidatic prin perichistoanastomoză, Chirugia 2005, 100, 457-459, Nr. 5 sept. oct.
24. Pătraşcu T., Vereanu I., Doran H., Călinescu B., Beluşică L., Brezean I., Radu C., Analiză comparativă a metodelor de tratament chirurgical în chistul hidatic hepatic complicat cu fistulă biliară, Al XVIII-lea Congres Naţional de chirurgie, Bucureşti, 22-25 mai 1995 publicată în Chirurgia Nr. 44, supliment.
25. Burghele T; Bora A; Niţulescu V., Consideraţii asupra tratamentului chisturilor hidatice ale ficatului deschise în căile biliare, Chirurgia 1938 11-12.
26. Rădulescu D., Drenaj transcoledocian al cavităţii hidatice reziduale din domul ficatului, Chirurgia 1972, XXI, 2, 149-155.
27. Brezean I;, Perichistojejunoanastomoza în tratamentul chisturilor hidatice, teză de doctorat U.M.F. „Carol Davila" 2001.
28. Brezean I., Privire asupra procedeelor chirurgicale de tratament al chistului hidatic hepatic, Medicina modernă vol IX-Nr. 8-2002.
29. Brătucu E., Ulmeanu D., Bota D. şi alţii – Opţiuni terapeutice în chisturile hidatice centrale ale lobului drept hepatic, Chirurgia 44, 29-41, 1995.

E. ABCESUL HEPATIC PIOGEN ŞI ABCESUL HEPATIC AMOEBIAN

OCTAVIAN MAZILU, VLADIMIR FLUTURE

ABCESUL HEPATIC PIOGEN

DEFINIȚIE

Abcesul piogen hepatic apare ca o afecțiune severă, cu potențial letal, definită ca o colecție purulentă, unică sau multiplă, localizată la nivelul parenchimului hepatic.

Afecțiunea este în prezent rară, fiind însă descrisă pentru prima dată de Hipocrate, anul 400 î.e.n.

Incidența ei este considerată astăzi la aproximativ 5–22 de cazuri raportat la 100 000 de internări [1], în timp ce mortalitatea apare estimată între 10–25% din cazurile tratate [2].

ETIOLOGIE

Ca şi agenți patogeni, în culturile obținute apar frecvent implicați germeni de tip *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, specii de Stafilococ, Streptococ sau Enterococ.

Dintre aceştia, cei mai frecvenți citați în literatură sunt *Escherichia coli* şi *Klebsiella* [3, 4], aceasta din urmă fiind în mod particular întâlnită la pacienții diabetici.

Infecția apare de regulă monomicrobiană, dar uneori pot fi întâlnite şi asocieri polimicrobiene. Mai mult, aproximativ o treime din pacienți prezintă în culturi şi germeni anaerobi [5], în special la cei cu infecții polimicrobiene.

PATOGENIE

Constituirea infecției la nivel hepatic poate avea loc pe mai multe căi, dintre care cele mai importante apar a fi :

a. Calea ascendentă, prin obstrucții la nivelul arborelui biliar (colangite ascendente): colelitiază, litiază intrahepatică, colangiocarcinoame, hepatocarcinoame, carcinoame pancreatice etc.
b. Extinderea prin contiguitate a unei infecții de vecinătate: piocolecist acut, colecistită acută, abces subfrenic etc.
c. Calea hematogenă (pileflebite), consecință a unor infecții intraabdominale, colite ulcerative, diverticulite colice [6], enterite regionale [7] sau chiar complicații hemoroidale [8]
d. Calea arterială hepatică, urmare a unei bacteriemii sistemice consecință a unor endocardite, pielonefrite etc.
e. Suprainfectarea cavităților reziduale post chist hidatic hepatic operat sau infectarea unor necroze sau ramolismente tumorale hepatice maligne, primitive sau secundare.
f. Traumatisme hepatice, cu inoculare bacteriană directă sau prin suprainfectarea unui hematom sau unei necroze posttraumatice de parenchim hepatic.
g. Iatrogen, consecință a unor intervenții pe căi biliare, leziuni hepatice cu contaminare intraoperatorie.

Procedeele chirurgicale sau diagnostice moderne apar şi ele astăzi incriminate în etiologia acestei afecțiuni:

a. abcesul hepatic la nivelul ficatului transplantat [9], de regulă corelat cu deficite de revascularizație, medicație imunosupresivă sau instalarea fenomenului de reject;
b. abcesul hepatic consecutiv unor stenturi biliare, puncții hepatice [10], chemoembolizării transcateter via arteră hepatică în tratamentul neoplaziilor [11, 12] sau ablații tumorale cu radiofrecvență [13];
c. abcesul hepatic secundar unor suturi incorecte de tranşă hepatică, ligaturi de arteră hepatică dreaptă sau stângă, dar şi unor devitalizări şi devascularizări arteriale în cursul hepatectomiilor.

Există, de asemenea, în 15–20% din situații posibilitatea apariției unor abcese fără o cauză evidentă, acestea intrând în categoria abceselor hepatice idiopatice.

CLASIFICARE

Clasificarea abceselor hepatice are la bază dimensiunile şi localizarea lor topografică [14].

Deosebim astfel macroabcese hepatice, unice sau confluente, mai frecvent întâlnite la nivelul lobului hepatic drept, predominant în segmentele posterioare. Principala complicație a acestor leziuni apare fisura spontană cu deschidere în peritoneu, pleură sau organe cavitare.

Microabcesele hepatice sunt frecvent multiple şi cu localizare bilaterală, fiind asociate cu o intensă reacție inflamator-fibroasă a parenchimului hepatic.

MANIFESTĂRI CLINICE

Din punct de vedere clinic, manifestările abcesului hepatic sunt nespecifice, tabloul clinic fiind dominat de simptomatologia proceselor infecțioase.

Astfel, elementul clinic principal este febra de tip septic şi asociat alterarea progresivă a stării generale, tahicardie, transpirații, anorexie, grețuri şi pierdere ponderală.

În cazul abceselor multiple, frisonul poate apărea zilnic, în timp ce abcesele solitare se caracterizează prin frisoane la două, trei şi chiar şapte zile, prin prinderea succesivă a unor noi zone de parenchim [15].

Iritația frenică poate determina la rândul ei tuse şi sughiț.

Palparea abdominală este săracă în elemente diagnostice, fiind obişnuit decelată o hepatomegalie asociată cu jenă locală, în timp ce evidențierea unei mase pseudotumorale epigastrice este prezentă în cazul abceselor situate în lobul hepatic stâng.

Icterul apare în aproximativ 20% din situații, fiind determinat fie de afecțiuni biliare responsabile şi de etiologia abcesului, fie de existența unor abcese hepatice multiple.

EXPLORĂRI BIOLOGICE

Modificările biologice prezente în cadrul abcesului hepatic sunt în principal reprezentate de:

a. leucocitoză cu neutrofilie
b. creşterea fosfatazei alcaline
c. hipoalbuminemie
d. creşterea transaminazelor şi a bilirubinei.

Deosebit de importante în realizarea diagnosticului microbiologic apar hemoculturile repetate, recomandat a fi recoltate în cursul episoadelor febrile sau în frison. Astfel, îmbunătățirea tehnicilor de cultură a permis evidențierea germenilor microbieni în peste 50% din cazuri, în majoritatea situațiilor fiind vorba de asocieri microbiene cu germeni aerobi şi anaerobi de tip Stafilococ, Streptococ, *Klebsiella, E. coli, Actinomices, Bacteroides* sau *Fusobacterium.*

EXPLORĂRI PARACLINICE

a. *Tomografia computerizată* apare astăzi ca principala metodă diagnostică, sensibilitatea ei fiind de 95–100% chiar şi pentru leziuni sub 1 cm. Tomografic, abcesul hepatic se evidențiază ca o zonă hipodensă bine delimitată în masa de parenchim, cu hipervascularizație periferică. În aproximativ 20% din cazuri imaginile aerice sunt prezente, sugerând prezența germenilor anaerobi.

b. *Ecografia abdominală* are o sensibilitate de 80-90% pentru leziuni peste 1 cm, ea evidențiind o masă hipoecogenă cu margini neregulate şi conținut septat neomogen. Interpretarea în contextul clinic apare ca şi obligatorie în aceste situații.

În plus, examenul ecografic poate aduce date semnificative în ceea ce priveşte o eventuală suferință de tip biliar.

c. *Rezonanța magnetică* apare, de asemenea, cu o sensibilitate de 95–100% în diagnosticul abcesului hepatic, în special în asociere cu administrarea intravenoasă de substanță de contrast (colangioRMN). În aceste situații ea este superioară CT, putând evidenția leziuni sub 5 mm.

d. *Radiografia pulmonară* se efectuează de rutină la pacienții cu suspiciune de abces hepatic, ea putând evidenția prezența unei atelectazii bazale drepte cu ascensionarea hemidiafragmului drept şi ocazional apariția unui epanşament pleural drept.

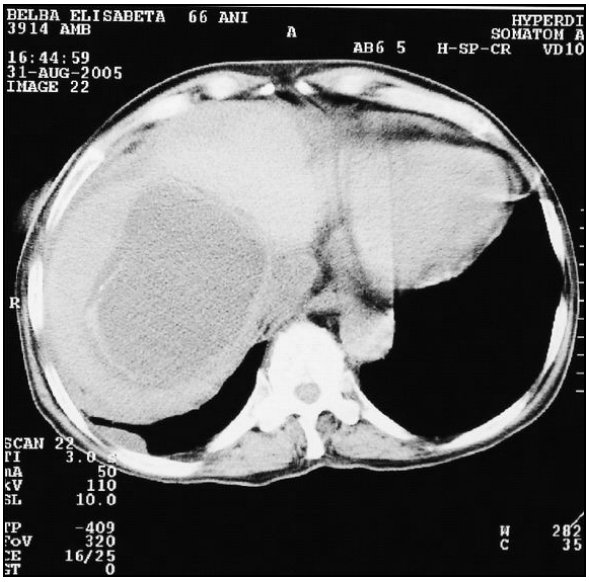


Figura 51.111. Imagine CT a unui abces hepatic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Principala problemă în diagnosticul diferențial al abcesului hepatic o reprezintă afecțiunile infecțioase acute la nivelul arborelui biliar, în principal colecistita acută şi angiocolita acută.

La fel de importantă apare şi diferențierea abcesului hepatic de un abces subhepatic sau subfrenic, simptomatologia acestora fiind practic similară.

De asemenea, în discuție mai pot intra şi alte afecțiuni cum sunt chistul hidatic hepatic, neoplazii hepatice primitive sau secundare, hepatite acute virale sau non-virale, afecțiuni pleuropulmonare de tipul pneumoniilor sau empiemului pleural.

Decisive în aceste cazuri apar explorările paraclinice, în principal tomografia computerizată şi ecografia abdominală.

COMPLICAȚII

Complicațiile evolutive ale abcesului hepatic piogenic sunt reprezentate de :

a. infecții metastatice la distanță
b. ruptura spontană în cavitatea peritoneală, cu peritonită consecutivă [16]
c. hemobilie prin ruptura spontană în arborele biliar [17]
d. epanşamente pleurale.

Factori de risc în evoluția unui abces piogen hepatic apar a fi prezența sepsisului, neoplaziile, statusul nutrițional deficitar, diabetul zaharat, existența unor abcese hepatice multiple şi în special în localizare bilobară, abcese hepatice peste 5 cm diametru.

În plus, hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia şi creşterea semnificativă a ureei apar la rândul lor ca principalii factori de laborator asociați cu un prognostic nefavorabil.

TRATAMENT

Evoluția continuă a instrumentarului şi tehnicilor minim invazive, a metodelor imagistice şi precocitatea diagnosticului au făcut ca astăzi drenajul chirurgical să nu mai reprezinte procedeul de elecție în tratamentul acestei afecțiuni.

DRENAJUL TRANSHEPATIC PERCUTANAT

Apare astăzi ca prima opțiune în tratamentul abcesului hepatic, fiind eficient în special la pacienți cu leziuni unice şi cu un status general satisfăcător [1]

Rata de succes a procedeului se cifrează la 82–85% [1, 18] în cazul pacienților corect selecționați.

Tehnic, drenajul se realizează cu un cateter de 10 sau 12 Fr, obligatoriu sub control ecografic sau tomografic, conform tehnicii Seldinger modificate.

Metoda se asociază obligatoriu cu administrarea intravenoasă de antibiotic, de regulă corelat cu rezultatele antibiogramei. Asociat, o serie de autori recomandă introducerea încă de la început a unor antibiotice eficiente şi asupra germenilor anaerobi, ținând cont de frecventa asociere a acestora.

DRENAJUL CHIRURGICAL

Apare ca primă opțiune la pacienți cu sepsis sau afecțiuni chirurgicale asociate (neoplazii,

apendicite, colecistite acute etc), dar chiar şi în aceste condiţii drenajul percutanat poate fi utilizat preoperator, în ideea de a reduce riscul intervenţiei chirurgicale [19].

În plus, o serie de autori recomandă drenajul chirurgical în cazul abceselor mari, peste 5 cm diametru.

Astfel, un studiu efectuat de Tan şi colab. [20] pe un lot de 80 de pacienţi cu abcese hepatice peste 5 cm spitalizaţi într-un interval de 3 ani, înregistrează 36 de cazuri tratate prin drenaj percutanat şi 44 de cazuri tratate prin drenaj chirurgical. Ca rezultate, grupul pacienţilor cu drenaj percutanat a înregistrat 10 eşecuri, cu 13 reintervenţii şi o durată medie de spitalizare de 11 zile, în timp ce grupul pacienţilor cu drenaj chirurgical arată 3 cazuri de eşec, 5 reintervenţii şi 8 zile de spitalizare.

Figura 51.112. Drenajul chirurgical al unui abces hepatic post-chist hidatic operat.

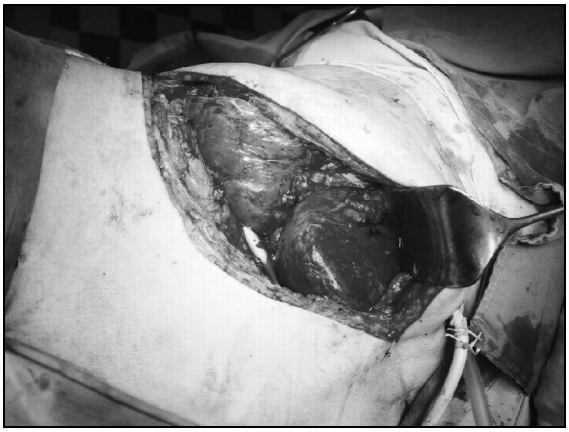


Figura 51.113. Aspectul final al intervenţiei cu plasarea unui tub de dren la nivelul cavităţii hepatice.

Figura 51.114. Imagine CT post-operatorie cu drenaj la nivelul cavităţii restante.

HEPATECTOMIILE

Hepatectomiile adresate cazurilor de abces hepatic rămân apanajul serviciilor specializate în chirurgia hepatică, fiind de regulă utilizate atunci când există suspiciunea clinică şi biopsică a unei tumori hepatice abcedate. Procedeul mai poate intra în discuţie şi în cazul unor abcese voluminoase, de regulă multiple, care distrug în totalitate masa parenchimului hepatic din lobul afectat.

COMPLICAŢII

Complicaţiile post-intervenţie în cazul abceselor hepatice apar cu frecvenţe variabile în diferitele studii, dar obişnuit sub 15% [15, 19, 21–23], drenajul incomplet şi recidiva fiind cele mai semnificative.

ANTIBIOTERAPIA PRECOCE

Apare ca o componentă esenţială a tratamentului [24], pacienţii cu abcese hepatice fiind cel mai frecvent cu hemoculturi pozitive şi febrili încă din momentul internării.

MORTALITATEA

În cazul abceselor hepatice, mortalitatea a cunoscut o semnificativă diminuare în ultimele două decenii, în principal prin diagnosticul precoce imagistic şi terapia antibiotică eficientă, fiind situată astăzi la valori sub 10%.

ABCESUL HEPATIC AMOEBIAN

Abcesul hepatic amoebian apare determinat de protozoarul enteric *Entamoeba histolitica*. Parazitul determină colite amoebiene şi abcese extraintestinale la aproximativ 50 de milioane de oameni din întreaga lume, cu o rată anuală de mortalitate estimată la 100 000 de cazuri [25]. Deşi larg răspândit geografic, parazitul este întâlnit predominant în zonele tropicale cu un nivel scăzut de civilizaţie, contaminarea umană având loc prin ingestia chiştilor parazitari alături de alimentele sau apa consumate.

Parazitul supravieţuieşte în lumenul gastrointestinal o perioadă semnificativă de timp, iar prin invazie parietală şi pătrunderea în vena portă conduce la constituirea unui abces hepatic, acesta fiind localizat în 90% din cazuri la nivelul lobului drept [26].

Abcesul hepatic amoebian, unic sau multiplu, apare astfel ca principala leziune extraintestinală determinată de acest parazit, leziune caracterizată de necroză tisulară extensivă [27].

MANIFESTĂRI CLINICE

Abcesul amoebian apare ca mult mai frecvent la pacienţii de sex masculin, cu vârste cuprinse între 20 şi 40 de ani, principalele manifestări clinice fiind similare cu cele ale abcesului piogen, respectiv durere în etajul abdominal superior drept, greţuri, hepatomegalie şi febră. Contaminarea apare de regulă evidenţiată de episoade diareice întinse pe parcursul a aproximativ două săptămâni.

Apariţia clinică a unui sindrom icteric apare ca un factor prognostic nefavorabil, mortalitatea în aceste situaţii fiind dublă [28].

PARACLINIC

EXAMENUL ECOGRAFIC

Apare ca principala metodă diagnostică, acurateţea şi fiabilitatea metodei putând ajunge la 100% [29].

Imaginile sugestive sunt reprezentate de formaţiuni rotunde sau ovalare, hipoecogen-omogene.

Ecografia apare, de asemenea, şi ca principala metodă de monitorizare a evoluţiei dinamice, evidenţiind modificări în dimensiuni, ecogenitate sau număr în ceea ce priveşte leziunile. Revenirea la un aspect ecografic normal la nivelul parenchimului afectat se întinde pe o perioadă de luni sau chiar ani.

EXAMENUL COMPUTER TOMOGRAFIC CU SUBSTANŢĂ DE CONTRAST

Apare de asemenea util în diagnostic, abcesul fiind vizualizat ca o zonă cu densitate scăzută, margini subţiri şi zonă hepatică adiacentă îngroşată.

Evidenţierea ecografică sau tomografică a unor leziuni multiple hepatice creează aşa-numitul aspect de „caşcaval elveţian”.

DIAGNOSTICUL BIOLOGIC

În ceea ce priveşte probele biologice, modificările induse de abcesul amoebian sunt similare celui piogen, respectiv creşterea LDH şi ALAT, leucocitoză şi hiperbilirubinemie.

Prin urmare, probele serologice de evidenţiere a parazitului apar ca şi esenţiale în diagnostic.

Principala probă biologică folosită este reacţia de hemaglutinare indirectă, metodă cu o fiabilitate deosebit de ridicată. Ca şi alternativă mai pot fi folosite reacţia de fixare a complementului sau testele de difuziune a gelului.

COMPLICAŢII EVOLUTIVE

Principala caracteristică evolutivă a unui abces amoebian pare a fi tendinţa de fistulizare spontană, fiind citate în acest sens ruptura spontană în cavitatea peritoneală sau retroperitoneu [30], deschiderea în tractul gastrointestinal [31] sau efracţia diafragmului şi constituirea unui empiem pleural, uneori evacuat prin vomică.

Această caracteristică apare explicată prin faptul că abcesul amoebian este delimitat de o capsulă subțire de țesut de granulație, slaba sa rezistență la creşterea presiunii fiind principala cauză a unei rupturi spontane.

TRATAMENT

În 1966, Powell şi colab. [32] au raportat eficacitatea metronidazolului în tratamentul abcesului amoebian, acesta devenind rapid tratamentul standard al cazurilor necomplicate. Pacienții cu leziuni fistulizate sau cu tablou clinic peritonitic nu beneficiază de tratament non-chirurgical.

În prezent, o serie de studii au raportat şi acțiuni eficiente ale unor altor medicamente de tipul tinidazolului, secnidazolului sau satranidazolului, unele dintre aceste antibiotice apărând a fi mai bine tolerate.

În cazul unor abcese de dimensiuni mari, cu răspuns lent la metronidazol, puncția aspirativă percutanată ghidată ecografic apare ca procedeul de elecție. În discuție mai intră, de asemenea, ca şi alternativă, şi drenajul percutanat cu cateter ghidat ecografic sau tomografic [33].

Drenajul chirurgical al abcesului amoebian rămâne astăzi apanajul cazurilor complicate sau fără răspuns la celelalte metode de tratament, fiind asociat cu o morbiditate crescută şi prelungirea spitalizării.

BIBLIOGRAFIE

1. Ogawa T, Shimizu S, Morisaki T *et al*. The role of percutaneous transhepatic abscess dranaige for liver abscess. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999, 6: 263.266.
2. Kuo CM, Kuo CH, Changchien CS. Liver abscess in patients with cirrhosis of the liver : a 12-year experience. J Gastroenterol 2001, 36: 552-556.
3. Alvarez Perez JA, Gonzalez JJ, Baldonedo RF *et al*. Clinical course, treatment and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. Am J Surg 2001, 181: 177-186.
4. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA *et al*. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. Ann Surg 1996, 223: 600-609.
5. Johannsen EC, Sifri CD, Madoff LC. Pyogenic liver abscess. Infect Dis Clin N Am 2000, 14: 547-563.
6. Wallack MK, Brown AS, Austrian R *et al*. Pyogenic liver abscess secondary to asimptomatic sigmoid diverticulitis. Ann Surg 1976, 184: 241-243.
7. Veloso FT, Teixeira AA, Saraiva C *et al*. Hepatic abscess in Crohn's disease. Hepatogastroenterology 1990, 37: 215-216.
8. Timerbulatov VM, Lopotin VM, Giniiatulin SK. Liver abscess after surgery of hemorrhoids. Vestn Khir 1988, 141: 135-136.
9. Rabkin J, Orloff S, Corless C, *et al*. Hepatic allograft abscess with hepatic arterial thrombosis. Am J Surg 1998, 175 : 354-359.
10. Klein B, Lewinski UH, Cohen AM, *et al*. Liver abscess as a late complication of percutaneous liver biopsy. Arch Surg 1980, 115 : 1233.
11. Kim *et al*. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2001, 12 : 965-968.
12. Satoh H, Takeda T, Takashima M *et al*. Gas-forming liver abscess following transcatheter hepatic arterial embolization for an iatrogenic intrahepatic pseudoaneurysm. Report of a case. Surg Today 1995, 25: 361-364.
13. Morimoto O, Nagano H, Sakon M *et al*. Liver abscess formation after microwave coagulation therapy applied for hepatic metastases from surgically excised bile duct cancer : Report of a case. Surg Today 2002, 32: 454-457.
14. Ciurea S. Abcesele hepatice, în „Chirurgia Ficatului", sub redacția Popescu I, Editura Universitară „Carol Davila", Bucureşti 2004, vol I, 355-366.
15. Fluture V. Bolile chirurgicale ale ficatului în Chirurgie. Bazele ştiințifice şi clinice ale practicii, sub redacția Fluture V., Timişoara 2002, Editura Timpolis, 848-852.
16. Ukikusa M, Inomoto T, Kitai T *et al*. Pneumoperitoneum following the spontaneous rupture of a gas-containing pyogenic liver abscess : report of a case. Surg Today 2001, 31: 76-79.
17. Joo YE, Kim HS, Choi SK *et al*. Hemobilia caused by liver abscess due to intrahepatic duct stones. J Gastroenterol 2003, 38: 505-511.
18. Tazawa J, Sakai Y, Maekawa S *et al*. Solitary and multiple pyogenic liver abscess: characteristics of the patients and efficacy of percutaneous dranaige. Am J Gastroeneterol 1997, 92: 271-274.
19. Seeto RK, Rockey DC. Pyogenic liver abscess. Changing in etiology, management and outcome. Medicine 1996, 75: 93-113.
20. Tan YM, Chang AYF, Chow PKT, *et al*. An apprisal of surgical and percutaneous dranaige for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. Ann Surg 2005, 241: 485-490.
21. Mohsen AH, Green ST, Read RC, *et al*. Liver abscess in adults : ten years experience in UK centre. QJ Med 2002, 95 : 797-802.
22. Chou FF, Chen-Sheen SM, Chen YS, *et al*. The comparison of clinical course and results of treatment

between gas-forming and non-gas-forming pyogenic liver abscess. Arch Surg 1995, 130 : 401.
23. Lee HL, Chun LH, Guo HR, *et al*. Clinical significance and mechanism of gas forming of pyogenic liver abscess due to klebsiella pneumoniae. J Clin Microbiol 2004, 42 : 2783-2785.
24. Vlad L. Chirurgie hepatică. Aspecte actuale, Editura Casa Cărții de Ştiință, Cluj-Napoca 1993, 102-112.
25. Cheng XJ, Tachibana H. Protection of hamsters from amebic liver abscess formation by imunization with 150- and 170-Kda surface antigens of entamoeba histolitica. Parasitol Res 2001, 87: 126-130.
26. Khanna S, Chandhary D, Kumar A, Vij JC. Experience with aspiration in cases of amebic liver abscess in endemic areas. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005, 24: 428-430.
27. Ventura-Juarez J, Campos-Rodriguez R, Rodriguez-Martinez HA *et al*. Human amebic liver abscess: expression of intercellular adhesion molecules 1 and 2 and von Willebrand factor in endothelial cells. Parasitol Res 1997, 83: 510-514.
28. Sarda AK, Kannan R, Gupta A *et al*. Amebic liver abscess with jaundice. Jpn J Surg 1998, 28: 305-307
29. Barnes PF, De Cock KM, Reynolds TN *et al*. A comparison of amebic and pyogenic abscess of the liver. Medicine 1987, 66: 472.
30. Tandon N, Karak PK, Mukhopadhy S *et al*. Amebic liver abscess: rupture into retroperitoneum. Abd Imag 1991, 16: 240-242.
31. Angel C, Chand N, Sankar A *et al*. Gastric wall erosion by an amebic liver abscess in a 3-year-old girl. Pediatr Surg Int 2000, 16: 429-430.
32. Powell SJ, Wilmot AJ, MacLeod I *et al*. Metronidazole in amebic dysentery and amebic liver abscess. Lancet 1966, 2: 1329-1331.
33. Agkun Y, Tacyldiz I, Celic Y. Amebic liver abscess: changing trends over 20 years. World J Surg 1999, 23: 102-106.

F. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

EUGEN BRĂTUCU, MARIAN MARINCAŞ

Până la începutul secolului XX progresele în cunoaşterea tulburărilor hemodinamicii portale au fost sporadice datorită precarităţii mijloacelor de investigare. În 1949, Sousa Pereira introduce portografia, iar în 1951 Abeatici şi Campi preconizează splenoportografia, pe care o consacră L. Leger (citaţi de [1]). Astfel, se deschide o poartă spre cunoaşterea şi obiectivarea modificărilor hemodinamice proprii sindromului de hipertensiune portală (HTP).

Până în jurul anului 1967 se pun la punct cateterismele vasculare şi angiografiile selective devenind posibilă aprofundarea tulburărilor portohepatice şi a cauzelor ce le produc. Rappaport A. M. [2] aduce precizări importante asupra microarhitectonicii hepatice, cât şi asupra microcirculaţiei proprii ficatului.

Perioada anilor 1960 se distinge prin strădania îndreptată spre studiul neofiziologiei circulaţiei portohepatice după operaţiile de *shunt* porto-cav. Ultimii 20 de ani ai secolului trecut au fost marcaţi de repudierea *shunt*-urilor din arsenalul terapeutic al complicaţiilor HTP, insistându-se pe sechelele postoperatorii.

SISTEMUL PORT

Ficatul este singurul organ ce posedă două surse de sânge oxigenat: vena portă şi artera hepatică.

Masa sanghină adusă de aceste două căi de aport la ficat este drenată printr-o singură cale de eflux – venele hepatice. Sistemul port este un sistem cu capacitate ajustabilă, avalvulat şi plasat între două paturi capilare: splanhnic şi sinusoidal hepatic. Din punct de vedere anatomic se descriu un sistem port principal şi un sistem port accesoriu.

A. SISTEMUL PORT PRINCIPAL

Acest teritoriu are două compartimente: sectorul extrahepatic şi sectorul intrahepatic.

Sectorul extrahepatic

Poate fi abordat pe cale chirurgicală şi reprezintă ţinta intervenţiilor ce vizează decomprimarea arborelui portal de stază şi hipervolemie. În constituţia acestui sector participă trunchiul venei porte alcătuit în urma convergenţei între ramurile sale principale: vena splenică, vena mezenterică inferioară şi vena mezenterică superioară. Trunchiul portal odată constituit primeşte o serie de vene direct tributare lui: vena gastrică stângă (coronară), vena gastrică dreaptă (pilorică), vena gastroepiplooică dreaptă, vena pancreatico-duodenală postero-superioară.

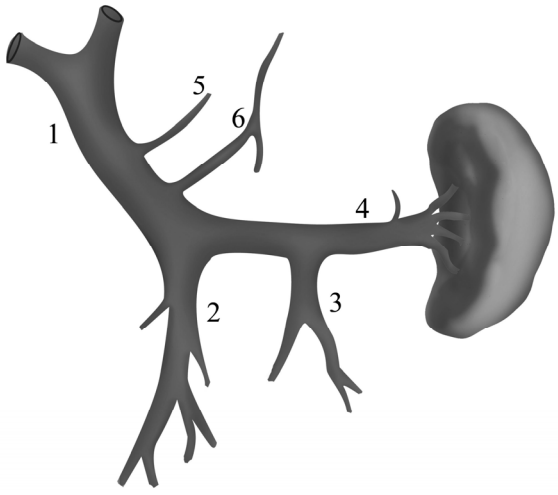


Figura 51.115. Sistemul portal extrahepatic şi ramurile sale: 1. vena portă; 2. vena mezenterică superioară; 3. vena mezenterică inferioară; 4. vena splenică; 5. vena pilorică; 6. vena gastrică stângă.

Sectorul intrahepatic

Rezultă în urma distribuţiei celor două ramuri ale venei porte, fiecare dintre ele având teritorii bine delimitate. Ajunse în ficat, primele ramuri de diviziune se distribuie conform descrierii lui Couinaud, descriere ce a stat la baza stabilirii segmentaţiei ficatului. Recapilarizarea portală se

realizează prin venulele de pătrundere ce se insinuează între lamele hepatice şi se deschid în patul sinusoidal.

B. SISTEMUL PORT ACCESORIU

Acesta are o valoare redusă de aport venos către ficat. In condiţiile unui bloc portal prehepatic el va juca rolul unei derivaţii hepatopete, realizând umplerea venei porte în amonte de obstacol. Când barajul la flux portal se situează intrahepatic, în mod firesc, venele porte accesorii vor deveni hepatofuge, preluând o parte din hipervolemia intrahepatică. În această categorie de vene accesorii intră: venele hepato-renale, venele diafragmatice, venele paraombilicale şi grupul Sappey (vasa vasorum ale trunchiului portal). Evident că o parte dintre aceste vene pot funcţiona, la hipertensivul portal, ca derivaţii spontane porto-sistemice.

SISTEMUL VENELOR HEPATICE

Sângele părăseşte ficatul prin sistemul venelor suprahepatice. Studiul presiunilor pre-, intra- şi posthepatice arată gradiente mici între vena portă şi venele hepatice. Dezvoltarea unui gradient mare între aceste sectoare certifică existenţa unui obstacol intrahepatic la fluxul portal. Studiind presiunile din sistemul suprahepatic se pot obţine date asupra nivelului presional existent în sinusoid şi în vena hepatică.

Orice obstacol survenit la nivelul ramurilor de origine ale venelor hepatice sau mai în amonte, până în cordul drept, se va reflecta în hemodinamica sinusoidală şi în cea portală.

SISTEMUL LIMFATIC HEPATIC

Ficatul este organul cu cel mai mare flux limfatic, sistemul limfatic hepatic fiind puternic influenţat de hemodinamica porto-hepatică [3]. Aproximativ 50% din limfa canalului toracic îşi are originea în ficat. Orice creştere presională sinusoidală va determina o creştere a limfogenezei.

Originea limfei hepatice se află la nivelul spaţiilor Disse. Ficatul uman dispune de două circuite limfatice: o circulaţie profundă (parenchimatoasă) şi o circulaţie superficială (subcapsulară). Fiecare circuit îşi are căile proprii de drenaj. Limfa parenchimatoasă drenează spre canaliculele din spaţiile porte, urmând ramurile venei porte în sens invers. Astfel, căile limfatice profunde ajung în hilul hepatic la colectoarele pediculare şi în ganglionii adiacenţi. Din pedicului hepatic căile evoluează spre canalul toracic prin intermediul cisternei magna. O altă cale de drenaj a limfei parenchimatoase ia naştere în jurul ramurilor de origine a sistemului venos suprahepatic, de unde, însoţind venele acestui sistem, drenează spre ganglionii supradiafragmatici drepţi [3],

Reţeaua capsulară şi subcapsulară îşi are originea în prelungirile glissoniene din substanţa hepatică. Există comunicări între reţeaua superficială şi cea profundă. Limfaticele capsulare ajung la colectoarele principale: un trunchi hilar şi trei trunchiuri accesorii (suprahepatic, ligamento-freno-mediastinal şi capsulo-freno-mediastinal).

FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSINII PORTALE

În coordonate generale, cu modificările impuse de modelul biologic, legea rezistenţei la flux laminar a lui Poiseuille guvernează şi circulaţia venoasă portală. Conform acestei legi, rezistenţa la flux variază direct proporţional cu lungimea vasului şi coeficientul de vâscozitate al sângelui. Rezistenţa este în raport invers cu raza vasului la puterea a patra. Între două puncte fixe ale unui vas, rezistenţa poate fi definită în termenii unei căderi de presiune pe unitatea de flux, conform relaţiei:

$$R=\frac{MP}{F},$$

în care: MP reprezintă modificarea de presiune între cele două puncte, iar F fluxul. Creşterea fluxului antrenează ascensionarea presiunii şi reciproca.

Această relaţie nu este totuşi una lineară. Sistemele venoase, veritabile sisteme de capacitanţă, posedă un remarcabil coeficient de adaptare; masa de sânge ce ocupă un astfel de

sistem poate creşte de cca 3 ori fără a modifica net regimul hemodinamic sub raport presional. Jocul tonusului vascular, existența dispozitivelor sfincteriene şi a shunturilor arterio-venoase sau a celor porto-sistemice, proprii biostructurilor avansat organizate, aduc corectivul la Legea Poisseuille. În esență, rezistența constituie elementul în funcție de care se modifică regimul hemodinamic sub raport presional şi de flux. Astfel, dacă raza vasului se reduce cu 1/3, rezistența este de 8 ori mai mare. Creşterea presiunii, generată de creşterea rezistenței la flux, poate mări debitul prin crearea unei unde presionale înalte. Acumularea de sânge venos în teritoriul portal va conduce inerent la o creştere pasivă a razei vaselor, tinzând astfel să scadă rezistența la flux. Când forțele elastice ale peretelui venos devin nule, atunci apare dilatarea atonă. Acum intervin căile de derivație spontană, care devin funcționale. Prin deschiderea acestor comunicări porto-sistemice are loc scăderea rezistenței şi derivarea unui procent din flux. Sistemul port extrahepatic este conectat în serie. Rezistența globală va fi rezultanta sumei rezistențelor individuale, existente în fiecare ram portal. Vasculatura portală intrahepatică este dispusă în paralel, rezistența fiind astfel mai mică şi permițând un flux optim la presiuni scăzute.

Circulația hepato-portală cuprinde în fapt 4 compartimente diferite care se intercondiționează reciproc sub raport funcțional: portal, arterial, sinusoidal şi suprahepatic. La acestea se poate adăuga şi compartimentul limfatic. Locul lor de convergență este sinusoidul hepatic. Vena portă aduce 75% din debitul hepatic total, având o saturație în oxigen de 85%. Hiperoxigenarea sângelui portal s-ar datora prezenței anastomozelor arterio-venoase splanhnice, existente mai ales în splină şi în stomac. Debitul hepatic total, în repaus, este de aproximativ 1100 ml/min ± 300 ml, ceea ce echivalează cu 20–30% din minut – volumul cardiac. Aproximativ 300 ml/min provin din sursa arterială. Curentul portal este acompaniat de o presiune de 14–22 cm apă. Este unanim acceptat că factorul principal al regenerării hepatice îl constituie creşterea debitului portal. Jocul presiunii arteriale este ritmic, având rolul unei pompe de sifonaj asupra circulației sinusoidale cu avantajarea progresiunii sângelui portal în patul sinusoidal.

Desființarea acestei pompe arteriale (ligatură) conduce la stază sinusoidală, desaturarea excesivă a O_2 din sânge, hipoxie celulară şi citoliză.

Toate procesele patologice capabile să realizeze sindromul de HTP au ca numitor comun crearea unui baraj în calea fluxului portal, baraj ce determină creşterea rezistenței la flux. Componentei baraj i se adaugă un alt factor important: hiperafluxul arterial în teritoriul porto-hepatic, acesta accentuând hipervolemia şi hiperpresiunea arborelui portal.

A. COMPONENTA BARAJ

În majoritatea cazurilor HTP se dezvoltă în cursul evoluției hepatopatiilor cronice. Mai rar sindromul apare consecutiv unui obstacol situat pe trunchiul şi/sau ramurile venei porte. În mod excepțional este întâlnită tromboza sau stenoza venelor hepatice. Sediul barajului se clasifică în raport cu situația lui față de ficat şi față de sinusoid:

- baraje prehepatice – tronculare sau radiculare;
- baraje intrahepatice – presinusoidal, sinusoidal, postsinusoidal;
- baraje suprahepatice [3–6].

Baraje prehepatice

În această categorie se încadrează obstacolele plasate pe arborele portal extrahepatic, de la origine şi până la pătrunderea venei în parenchimul hepatic. Cauzele sunt fie malformații congenitale, fie afecțiuni dobândite. Setlacec insistă asupra frecvenței atreziilor portale şi a trombozelor pileflebitice [7] În perioada neonatală, omfalita stafilococică reprezintă cauza cu cea mai mare incidență în tromboza tronculară portală. Alteori, tromboza tronculară urmează unei compresiuni sau invazii prin tumori locoregionale, adenopatii, ligaturi, poliglobulie, hemopatii trombogene, splenectomii, septicemii. Obstacolul prehepatic poate fi localizat pe una din ramurile aferente venei porte, generând o hipertensiune doar

sectorială: cel mai frecvent vena splenică. În barajele prehepatice ficatul este aproape de regulă normal. Acest tip de baraj, prehepatic este întâlnit în aproximativ 17% din sindromul de HTP.

Baraje intrahepatice

De departe cele mai frecvente cauze de HTP, în etiologia lor găsim o varietate de afecțiuni. Obstacolul poate fi plasat presinusoidal, sinusoidal sau postsinusoidal. În etiologia formelor presinusoidale, excepțional de rare, întâlnim: schistosomiaza, fibroza hepatică congenitală, boala polichistică hepato-renală, sarcoidoza hepatică, hidatidoza alveolară multiplă, degenerescența hepato-lenticulară, tumori hepatice, amiloidoza, fibrosteatoza, perihepatita plastică, flebroscleroza hepato-portală. D. Setlacec publică în 1970, 10 astfel de cazuri şi subliniază comportamentul acestui tip de baraj care se întâlneşte la pacienții tineri [7].

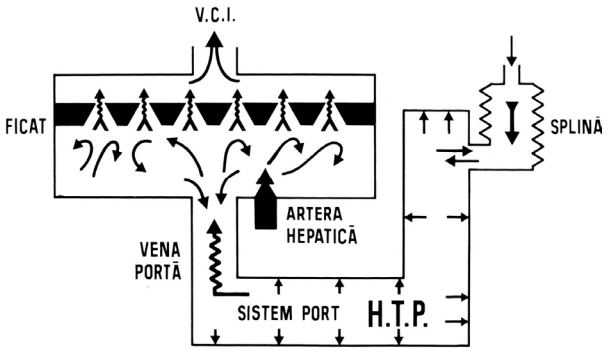


Figura 51.116. Hipertensiune portală prin baraj intrahepatic.

Barajele sinusoidale coexistă cu cele postsinusoidale în cirozele hepatice. În ciroză sediul leziunilor maxime este în sectorul postsinusoidal. Totuşi, dezorganizarea microstructurii hepatice determină şi o reducere a patului sinusoidal, ceea ce determină implicit o creştere a rezistenței la flux. În plus, în unele cazuri se adaugă hipertrofia celulelor Kupfferiene ce protuzionează în lumenul sinusoidelor, cât şi fibroză perisinusoidală. În fine, cea mai frecventă cauză de obstacol intrahepatic îl constituie cel cu localizare postsinusoidală (terminosinusoidal), propriu şi definitoriu pentru cirozele hepatice. Leziunea este comparată cu „un sindrom Budd-Chiari în miniatură" [1, 5]. Dezorganizarea microarhitectonicii hepatice nu respectă nici vascularizația ficatului.

Nodulii de regenerare şi de reparație determină:

- reducerea patului sinusoidal, morfologic şi funcțional,
- distrugerea aparatului sfincterian, inițial terminosinusoidal şi apoi presinusoidal,
- comprimarea ramificațiilor portale,
- drenaj suprahepatic defectuos.

Apariția *shunt*-urilor arterio-portale hepatice şi splanhnice va conduce la hiperaflux cu hipervolemie, care se vor lovi de barajul intrahepatic şi vor căuta alte căi de eflux, cu ocolirea ficatului. Indiferent de etiologia cirozei modificările sunt aproape similare. În fapt, consecutiv acestor modificări se realizează o diastază porto-suprahepatică [2]. În jurul nodulilor de regenerare se constituie veritabile cavernoame hipervascularizate portal şi arterial. Acestui angiom artera îi transmite înaltele sale presiuni prin microfistule arterio-portale. Toate acestea în timp ce patul sinusoidal s-a redus, iar drenajul suprahepatic al acestor microangioame este defectuos, datorită conexiunilor reduse cu sistemul venos suprahepatic – „diastază sinusoido-suprahepatică".

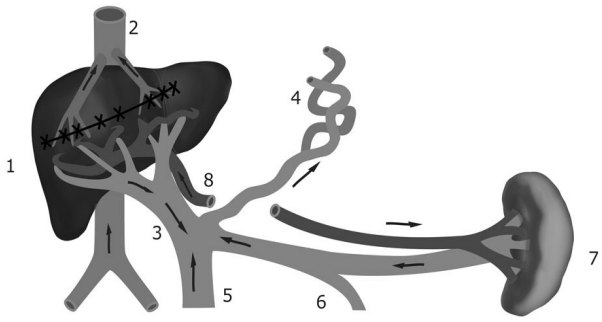


Figura 51.117. Căile de decomprimare portală în barajele intrahepatice: 1. ficat; 2. vena cavă inferioară; 3. vena portă; 4. varice esofagiene; 5. vena mezenterică superioară; 6. vena mezenterică inferioară; 7. splina; 8. artera hepatică.

Baraje posthepatice

Acestea constituie o cauză de excepție. Policitemiile şi neoplaziile pot determina endoflebite trombozante. De asemenea, toate obstrucțiile venei cave inferioare în segmentul ei din amonte de implantarea suprahepaticelor reproduce sindromul Budd-Chiari (tromboza

venelor suprahepatice): chisturi hidatice posterioare, tumori hepatice, unele parazitoze tropicale.

B. COMPONENTA HIPERAFLUX

Contribuie alături de baraje la accentuarea hipervolemiei şi hipertensiunii portale. Plecând de la unele constatări efectuate în splenomegaliile,,mediteraneene", care evoluează iniţial fără ciroză hepatică, s-a precizat existenţa posibilă a unor forme de HTP în care componenta de aport arterial este hiperdinamică: gigantism vascular arterio-venos splenic, pat capilar splenic foarte crescut. Toate acestea sugerează existenţa unor veritabile fistule arterio-portale intrasplenice. Ulterior, în ciroza hepatică habituală s-au găsit modificări aproape similare în splină, dar şi la nivelul stomacului. Există toate semnele unei circulaţii hiperkinetice: creşterea debitului cardiac, tahicardie, creşterea saturaţiei în oxigen a sângelui portal, calibrul crescut al arterei splenice, timp de circulaţie spleno-hepatic accelerat (8–10 s.). Aceste modificări apar în urma constituirii unui pat venos inadecvat debitului transsplenic. Sinusurile splenice se transformă în conducte cu dispozitiv sfincterian alterat, prin care circulă un flux continuu. Rezultă o creştere a debitului transsplenic, printr-un organ cu angiomegalie şi microfistule arterio-portale. De altfel, toţi autorii sunt de acord că în ficatul cirotic există o creştere a fracţiunii arteriale a debitului hepatic, proporţională cu scăderea fracţiei portale.

În timp ce efluxul suprahepatic scade cu 30% faţă de normal, se înregistrează o creştere a reprezentării arteriale hepatice cu 80%. Acelaşi tip de comunicări arterio-portale, similare celor din splină, au fost descrise şi în ficatul cirotic. Reiese astfel, că există o multitudine de date ce susţin amploarea componentei hiperaflux, rolul şi impactul acesteia asupra genezei şi accentuării HTP [1, 3].

În amonte de orice obstacol ia naştere o undă presională ridicată, care tinde să menţină nemodificat flux-volumul. De la presiuni portale normale de 10–15 cm apă, la hipertensivul portal se înregistrează creşteri până la 25–60 cm apă. Acest regim presional nou tinde să învingă rezistenţa şi să permită un flux optim, conform relaţiei:

$$\text{Flux} = \text{Presiune} / \text{Rezistenţă}$$

În momentul când rezistenţa creşte şi apare o ridicare a presiunii, creşterea calibrului teritoriului portal este elementul care intervine primul în menţinerea constantă a fluxului portal. Tensiunea din peretele vascular este în echilibru cu presiunea transmurală şi raza vasului, conform relaţiei:

$$T = P \times r.$$

Astfel, cu cât se reduce mai mult calibrul unui vas, cu atât mai mult va creşte presiunea sangvină care trebuie echilibrată de tensiunea peretelui venos. Aceasta din urmă are două componente: pasivă şi activă. Tensiunea pasivă rezidă în proprietăţile elastice ale ţesutului, manifestate ca inerţie elastică. Componenta tensională activă are ca substrat muşchiul neted din peretele vascular. Dilataţiile lumenului vascular pot conduce la o pierdere a competenţei peretelui. Creşterile presionale sunt compensate până la un punct de către tensiunea intramurală, până când forţele tensionale pasive şi active devin nule. Începând din acest moment orice creştere de presiune va fi urmată de ectazia vasului, care prin mărirea razei sale tinde să contracareze hiperpresiunea. Creşterea capacităţii prin dilatarea patului vascular scade însă rezistenţa la flux, până la un anumit moment evolutiv când intervine decomprimarea prin deschiderea unor noi teritorii cu rol de supapă – apar derivaţiile porto-sistemice. Între sectorul portal şi cel sinusoidal există un gradient presional normal de 8 cm apă.

În ciroză se înregistrează o apropiere între presiunea portală şi cea suprahepatică. Cu cât ciroza este mai avansată, cu atât mai drastic va scădea perfuzia ficatului cu sânge portal, în mare parte circulaţia intrahepatică rămânând în sarcina fracţiunii arteriale. Anastomozele porto-cave tronculare nu determină scăderea la normal a presiunii sinusoidale, ceea ce confirmă rolul ,,arterializării" ficatului în accentuarea HTP.

Presiunile crescute din teritoriul portal determină leziuni parietale ce pot merge de la endoflebită, flebotromboză, la tromboză şi chiar calcifieri portale. Creşterea presională antrenează o hipertrofie a musculare, a mediei şi proliferare elastică în intimă. Ulterior, lamele elastice din medie se rup şi ţesutul fibropar va înlocui fibrele

degenerate. Ia astfel naştere un ţesut fibros dens, hialin, în toate straturile peretelui venos. În plus, sub acţiunea cronică a factorului presional se formează fascii perivenoase conjunctive. În ansamblu, în HTP are loc o reducere a debitului sinusoidal hepatic sub 1 000 ml/min, înregistrându-se reduceri cu minimum 20 % ale debitului hepatic total. Toate acestea survin ca urmare a micşorării fluxului portal, în timp ce viteza de circulaţie a sângelui portal scade sub 3 cm/s, la o presiune medie de 30 cm apă. Gradientul portosuprahepatic creşte de la 7 cm apă la 15–25 cm apă, mai ales prin diminuarea fluxului portal.

Rezultă că barajele postsinusoidale (ciroză) generează hipertensiune atât în amonte cât şi în aval de obstacol. Barajele prehepatice evoluează cu presiuni sinusoidale şi suprahepatice normale datorită integrităţii vasculaturei hepatice care nu permite transmiterea presiunii arteriale. HTP din barajele prehepatice rezultă din transmiterea presiunii arteriale splanchnice şi din hipervolemia din amonte de obstacol.

CĂI DE DECOMPRIMARE PORTALĂ

În sindromul de HTP, atingerea unui anumit prag tensional determină modificări anatomo-funcţionale de-a lungul întregului arbore portal, în funcţie de sediul şi intensitatea obstacolului. Aceste modificări constau în deschiderea unor căi preexistente de comunicaţie porto sistemică sau / şi porto-hepatică. Localizarea şi întinderea barajului vor dicta tipul de circulaţie derivativă – portofug sau hepatopet. Oricare ar fi comunicaţiile devenite patente, ele vor decomprima într-un oarecare grad sistemul port.

CĂILE HEPATOPETE

În condiţiile unui obstacol prehepatic la fluxul portal, apar condiţiile hemodinamice de ocolire a barajului. Astfel, devine posibilă o reintegrare a sângelui portal în teritoriul de aval de obstacol. Se constituie deci o circulaţie porto-hepatică accesorie. Evident că situaţia aceasta se întâlneşte numai în condiţiile unui ficat normal histologic, cu un pat vascular hepatic normal morfo-funcţional. În amonte de obstacolul prehepatic, unde există o hiperpresiune marcată (medie de 40 cm apă), se vor dezvolta căile de derivaţie porto-sistemică de tip porto-cav superior şi cav inferior. Degrevarea este totuşi ineficientă – atât pe calea hepatopetă cât şi pe cea hepatofugă. În acest context este revelatoare frecvenţa de 80% a hemoragiilor digestive cu rol de supapă de siguranţă, hemoragii prevalente la pacienţii cu baraj prehepatic faţă de cei cu baraj intrahepatic. Cea mai evidentă derivaţie de tip porto-hepatopet se observă în cavernoamele portale. Masa de vase anfractuoase ce ocupă pedicului hepatic cavernomatos nu reprezintă altceva decât căi de ocolire a obstacolului portal. Ineficienţa lor este însă dovedită de refluxul coronaro-esofagian obiectivat în 50% din cazuri pe clişee spleno-portografice.

CĂILE HEPATOFUGE

Citându-l pe D. Burlui [3, 4] se poate exact stabili locul şi valoarea acestui tip de căi: „Derivaţiile spontane de orice tip, create de depăşirea coeficientului de adaptare portală, nu pot realiza decât rareori o ameliorare hemodinamică hepato-portală. Cu tot numărul şi suprafaţa lor, aceste derivaţii nu pot asigura o degrevare eficientă a hipertensiunii deoarece, având un calibru mic şi întortocheat, rezistenţa la scurgere este ridicată. Indiferent de dezvoltarea lor, colateralele porto-cave au o capacitate limitată”.

Căile hepatofuge funcţionează atât în barajele prehepatice cât şi în cele intrahepatice. Ele asigură derivarea unui coeficient din sângele portal către sistemul cav, eficacitatea lor fiind proporţională cu rădăcina cubică a secţiunii vasului.

Learmouth (citat de [4]) a sistematizat căile de derivaţie porto-cavă spontană în 5 grupe:

- calea coronaro-eso-azygos;
- calea paraomfalo şi omfalo-parietală;
- calea perispleno-renală;
- calea retroperitoneală;
- calea hemoroidală.

La aceste grupe clasice, s-au mai adăugat încă două căi:

- calea gastro-freno-capsulo-renală;
- calea spleno-mezenterico-renală.

Din punct de vedere al complicaţiilor hemoragice proprii HTP, calea coronaro-eso-

azygos deține un rol cardinal. Coronara gastrică dezvoltă anastomoze cu plexurile esofagiene (intramurale şi periesofagiene), mediate pe polul superior gastric. Se realizează astfel drenajul sângelui portal spre sistemul venei azygos. Venele din teritoriul coronarei, prin conexiunile cu venele esofagiene îşi asigură legături cu teritoriul venos tuberozitar, al venelor gastrice scurte, al gastricei posterioare, cu venele intercostale şi cele ale plexului vertebral. Esofagul are două sisteme venoase: intern şi extern.

Cel intern cuprinde plexul subepitelial, situat în lamina proprie şi plexul submucos situat în afara muscularis mucosae. Venele subepiteliale au comunicări cu plexul subglandular gastric, la nivelul cardiei. Venele submucoase esofagiene, în număr de 10–15, evoluează longitudinal, comunicând cu venele submucoase gastrice. Sistemul venos extern al esofagului cuprinde plexurile periesofagiene (drept şi stâng) şi venele comitante ale nervilor vagi. Sistemul extern comunică liber cu tributarele anterioare şi posterioare ale venei coronare pe de-o parte, iar pe de altă parte cu vena azygos direct sau prin intermediul venelor bronşice posterioare.

Sistemele venoase esofagiene, intern şi extern, sunt conectate prin vene perforante ce conduc sângele din profunzime spre suprafață. Derivațiile port-sistemice spontane în HTP sunt prezente la 70% dintre bolnavi.

5. COMPLICAȚIILE HTP

Rezumând datele anterior expuse rezultă că HTP din ciroza hepatică este generată de următoarele dezordini hemodinamice:

- drenaj suprahepatic defectuos,
- comprimarea ramificației portale,
- reducerea patului sinusoidal,
- hiperplazia celulelor Kupffer,
- distrugerea aparatului sfincterian pre şi post sinusoidal.

Aceste modificări constituie componenta mecanică de realizare a barajului portal. Există şi componenta dinamică, reprezentată de elementele ce determină hiperfluxul arterial:

- creşterea debitului în arterele hepatică şi splenică,
- fistule arterio-portale hepatice splanhnice,
- distrugerea sfincterelor microarteriale hepatice.

În amonte de orice obstacol ia naştere o undă presională ridicată care tinde să mențină flux – volumul nemodificat. De la presiuni portale normale de 15–20 cm H_2O se înregistrează creşteri la 25–60 cm H_2O. Acest regim presional tinde să învingă rezistența şi să asigure un flux optim, conform relației:

$$F = \frac{P}{R}$$

unde F = flux, P = presiune şi R = rezistență.

În momentul când R rezistența creşte şi apare o ridicare a presiunii, creşterea capacitanței teritoriului portal este elementul care intervine primul în menținerea constantă a fluxului portal. Tensiunea peretelui vascular este în echilibru cu presiunea transmurală şi raza vasului, conform relației:

$$T = P \times r.$$

Astfel, cu cât se reduce calibrul vascular, cu atât mai mult va creşte presiunea sanghină care trebuie echilibrată de tensiunea peretelui venos. Creşterile presionale sunt compensate de tensiunea intramurală până la un moment dat când forțele tensionale pasive şi active devin nule. Începând din acest moment orice creştere de presiune este urmată de ectazia vasului, care prin mărirea razei sale tinde să contracareze hiperpresiunea. Creşterea capacității prin dilatarea patului vascular scade însă rezistența la flux până la un punct când intervine decomprimarea prin deschiderea unor noi teritorii – „supape” – apar derivațiile porto-sistemice spontane. Cu cât ciroza hepatică este mai avansată cu atât perfuzia ficatului cu sânge portal va scădea, circulația intrahepatică rămânând în sarcina fracțiunii arteriale. În ciroză debitul sinusoidal scade cu cel puțin 20% .

HTP este un sindrom renumit prin gravitatea complicațiilor de care este acompaniat. Printre acestea se enumeră:

- splenomegalia cu hipersplenism,
- varicele esofagiene cu hemoragie digestivă,
- ascita,
- encefalopatia portală.

A. SPLENOMEGALIA

De cele mai multe ori, primul element care trădează hipertensiunea portală este splenomegalia. Depistarea acesteia orientează spre diagnostic. Splenomegalia izolată poate evolua timp indelungat, dar nu se poate afirma o corelație strânsă între gradul splenomegaliei, al presiunii portale şi alterarea funcțională hepatică. Volumul foarte mare al splinei este propriu situațiilor cu hiperaflux arterial splenic considerabil, atrăgând atenția asupra unei posibile „contaminări arterio-venoase la polul splenic". Cu timpul, la splenomegalie se asociază hipersplenismul hematologic, manifestat prin pancitopenie: anemie, leucopenie, trombopenie.

B. VARICELE ESOFAGIENE

Dilatațiile varicoase ale venelor esofagiene sunt răspunzătoare de hemoragiile hipertensivului portal. Varicele esofagiene sunt martore fidele şi incontestabile ale existenței sindromului HTP. Apariția şi alimentarea lor se produce mai ales pe calea fluxului inversat retrograd în teritoriul coronar (vena gastrică stângă). Reiese că una din căile de decomprimare portală, calea coronaro-azygos constituie curentul principal prin care sunt injectate varicele esofagiene. La aceasta contribuie şi rețeaua perisplenică aflată şi ea în hiperpresiune pe care o degrevează pe calea vaselor gastrice scurte. Se ajunge astfel la deschiderea comunicării porto-sistemice esofagiene şi periesofagiene. Pentru unii este valabilă teoria căii derivative prin varicele esofagiene, dar alții nu acceptă această posibilitate.

Majoritatea acceptă însă că staza şi hipertensiunea din plexul periesofagian direcționează sângele venos spre plexurile interne (submucos şi subepitelial) esofagiene. De altfel, studiindu-se timpul de circulație în sistemul azygos, la cei cu HTP, se înregistrează o prelungire a acestuia. Un fapt este însă cert: după efectuarea unei anastomoze porto-cave tronculare, varicele esofagiene se reduc considerabil, iar riscul sângerărilor se apropie de zero. În esență, varicele din mucoasa esofagiană sunt drenate defectuos şi în plus sunt alimentate şi de plexurile periesofagiene, prin inversarea sensului de drenaj venos [8].

Actualmente este unanim acceptat că:

- presiunea portală crescută este răspunzătoare de apariția şi accentuarea varicelor. Acestea reflectă în fapt progresia barajului la flux portal,
- presiunea portală nu variază cu extinderea longitudinală a varicelor,
- mărimea şi extinderea varicelor este direct proporțională cu intensificarea fluxului direcțional hepatofug.

Funcționale sau nu sub raportul decomprimării portale, ele apar la un moment dat în cursul evoluției HTP, denunțând complicația majoră – hemoragia digestivă.

În mod cert există mai multe căi de umplere a varicelor esofagiene: coronaro-esofagiană, splenogastro-esofagiană, spleno-freno-azygos etc. Curentul coronar pare cel mai important. Joncțiunea coronarei cu trunchiul port este plasată în 80% din cazuri în fața curentului mezenteric superior care aduce 50–60% din sângele portal. Tot aici soseşte şi curentul venos provenit din confluentul splenomezaraic. Rezultă un curent turbionar sub presiune capabil să inverseze fluxul coronar.

Efracția acestor venectazii survine în urma asocierii mai multor factori: hipervolemie-hiperpresiune, scăderea rezistenței peretelui venos, fragilizarea mucoasei esofagiene etc.

Studii de manometrie portală electronică au constatat faptul că hemoragia digestivă nu apare sub valoarea presiunii portale de 30 cm apă, media presională la bolnavii hemoragici fiind de 35 cm apă [1]. La pacientul cu HTP s-au înregistrat salturi presionale importante în timpul efortului de tuse şi al manevrei Valsalva.

Creşterile înregistrate au fost de până la 10 ori valoarea inițială. Căile derivative spontane se dovedesc, în aceste condiții, ineficace în corectarea valului de hiperpresiune. Astfel, în timpul tusei sau a oricărei manevre soldate cu creşterea presiunii endotoracice şi intraabdominale se realizează un vârf de presiune venoasă ce nu este contrabalansată de ridicarea presiunii extralumenale. Întreaga rețea portală, supusă hiperpresiunii, reacționează prin flebosclerozã mai

mult sau mai puțin marcată. Astfel, se pierde în parte elasticitatea venoasă. Într-un fel apar modificări histologice asemănătoare cu cele întâlnite în tulburările trofice secundare insuficienței venoase cronice a membrelor inferioare. Ulcerul varicos al gambei şi ulcerația unei vene eso-cardiale are multe similitudini. Factorul peptic, cât şi subțierea epiteliului eso-cardial prin hipoxie cronică, se asociază în favorizarea ruperii venectaziei.

În plus, mişcările cardiei în deglutiție, ingestia de alcool, medicația acidă, condimentele sunt câțiva din factorii favorizanți.

C. ASCITA

Capacitatea de drenaj limfatic reprezintă în fapt ultimul mecanism de decomprimare a teritoriului port aflat sub hiperpresiune. Pe lângă staza limfatică din ficat, aceasta se regăseşte şi la polul entero-mezenteric. În mod normal, debitul limfatic în canalul toracic este de 5–7 l/24 h, în timp ce la cirotic debitul ajunge la 10–15 l/24 h. Studii cu radioizotopi au arătat că exudarea ascitică apare cu mult timp înainte de instalarea clinică a epanşamentului peritoneal. Suprafața peritoneală posedă posibilități resorbitive impresionante. Ascita apare abia în momentul dezechilibrului dintre producție şi capacitatea resorbitivă a peritoneului. Sistemul limfatic hepatic drenează zilnic 600–1000 ml limfă. În condițiile în care patul sinusoidal se află sub presiune, iar derivațiile spontane porto-sistemice sunt incapabile să preia această masă volemică, va rezulta o exudare plasmatică exagerată spre spațiile perisinusoidale Disse, cu suprasolicitarea căilor de drenaj limfatic. Această situație va determina o suprasolicitare a canalului toracic, dar posibilitațile de drenaj limfo-venos sunt limitate la confluentul ducto-subclavicular stâng al cărui calibru nu se modifică.

Ascita de cauză mecanică ia naştere, în mai mică măsură şi la nivel entero-mezenteric.

Ascita cu origine în sursa anterior menționată nu apare în condițiile unei HTP cu ficat indemn, ci numai atunci când ficatul este cirotic. În această ultimă situație, hiperproducția de limfă hepatică va intra în competiție cu limfo – drenajul entero-mezenteric.

Consecința va consta în dificilul eflux limfatic splanhnic, căile fiind ocupate de limfa hepatică. În formarea ascitei ciroticului nu intervin numai tulburările hemodinamicii porto-sinusoidale. O serie de modificări metabolice proprii hepatopatiei cronice, iau parte la permanetizarea şi agravarea ascitei: hipoalbuminemia, retenția hidrosalină etc. [3–5].

D. ENCEFALOPATIA PORTO-HEPATICĂ

Tulburările neuro-psihice care apar la bolnavii cu grave perturbări ale funcționalității hepatice sau/şi la cei cu modificări ale hemodinamicii portale delimitează tabloul clinic al encefalopatiei porto-hepatice (EPH). Termenul înglobează două componente: encefalopatia endogenă (hepatică) şi cea portală (exogenă). Această delimitare este impusă de etiologia factorilor ce declanşează sindromul: insuficiență hepatică sau contaminare portală a sângelui sistemic. Deseori, cele două componente sunt întâlnite la acelaşi pacient. Oricum ar fi etiologia sindromului se realizează o acumulare de substanțe azotate endogene sau/şi exogene care ajung ca atare în circulația sistemică, cu răsunet asupra metabolismului cerebral.

Inițial, în etiologia EPH au fost implicați: acidul piruvic, acidul lactic, corpii cetonici etc. În fapt, există pe de o parte tulburări hidro-electrolitice şi acido-bazice majore, iar pe de altă parte există o serie de produşi azotați în exces, cu efect neurotoxic. Un rol primordial îi revine amoniacului sub forma ionului de amoniu care provine din trei surse principale: dezaminare tisulară, origine renală prin desfacerea glutaminei şi cea mai importantă sursă, cea intestinală.

Amoniul ajunge pe cale portală la ficat: în sângele portal amoniemia este apreciată la 200–300 gamma %, față de 40–70 gamma % în sângele sistemic. Metabolizarea hepatică a amoniului ia calea ciclului Krebs, către ureogeneză. Creierul uman posedă doar o singură cale de detoxifiere a amoniacului – calea acid glutamic – glutamină. Excesul de ion amoniu întârzie neurotransmisia sinaptică prin inhibiția colinesterazei. Rezultă o deprimare a proceselor oxidative şi a respirației celulare, cu reducerea consumului cerebral în oxigen şi glucoză. Totodată se înregistrează o

creştere a unor aminoacizi aromatici în plasma ciroticului (fenilalanină, triptofan), alături de o serie de metaboliţi neurotoxici: fenoli, paracrezoli, acetilcolină etc.

În esenţă, encefalopatia hepatică pură este întâlnită în insuficienţa hepatică gravă. Intoxicaţia cerebrală se realizează cu proprii produşi metabolici ce sunt degradaţi incomplet de către hepatocitul incompetent. În această formă de encefalopatie, hiperamoniemia este inconstantă. Rolul principal este deţinut de dezechilibrele acido-bazic şi hidro-ionic, cu hiperaminoacidemie. Encefalopatia portală exogenă este întâlnită la cei cu shunturi porto-cave spontane sau confecţionate chirurgical, în condiţiile unei resorbţii intestinale crescute de produşi azotaţi ce ocolesc bariera hepatică. Hiperamoniemia este constantă. Deseori este întâlnită encefalopatia mixtă care înmănunchează caracteristicile formelor anterior descrise.

DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII PORTALE

De cele mai multe ori, HTP evoluează în cadrul unei hepatopatii cronice de tipul cirozei hepatice postvirale sau nutriţională. Mai rar, HTP este întâlnită în cadrul barajelor prehepatice – tromboze portale, agenezii portale. În aceste ultime situaţii, cel mai frecvent tromboza portală este secundară unei omfalite perinatale.

În România, 95% din HTP sunt asociate hepatopatiilor cronice. Din acest motiv, explorarea unui pacient cu HTP va fi complexă, cuprinzând atât estimarea aspectelor legate de boala de fond, cât şi a elementelor de hemodinamică porto-hepatică. Coroborarea datelor oferite de studiul complex al bolnavului va permite stabilirea etiologiei HTP, a sediului barajului portal, aflarea resurselor funcţionale hepatice cât şi a contextului perturbărilor metabolice coexistente. Va deveni astfel posibilă stabilirea unui diagnostic cât mai complet şi alegerea unui tratament pentru corectarea HTP sau a efectelor acestuia.

A. CONTEXTUL CLINIC

HTP evoluează cu o serie de manifestări clinice care traduc gradul modificărilor hemodinamice portale, fiind direct proporţionale cu acestea. De cele mai multe ori debutul este insidios, prin splenomegalie izolată sau asociată unei anemii. Odată cu apariţia splenomegaliei, latentă sau manifestă, HTP există ca atare. Nu se poate afirma existenţa unei corelaţii strânse între gradul splenomegaliei, al presiunii portale şi al alterării funcţionale hepatice. În general însă, splenomegaliei gigante îi corespund valori mari ale presiunii portale şi totodată se descoperă varice esofagiene voluminoase. Absenţa palpatorie a splinei nu certifică lipsa splenomegaliei, care este totdeauna prezentă. Volumul foarte mare al splinei este întâlnit frecvent în asociere cu hiperafluxul splenic, atrăgând atenţia asupra unei posibile contaminări arterio-venoase la polul splenic. Splenomegalia izolată poate evolua timp îndelungat.

Efectuarea splenectomiei este ilogică privând bolnavul de una din ramurile portale utilizabilă în vederea unei derivaţii spleno-renale. Se reduce astfel, prin splenectomie, bagajul vascular. Pe de altă parte se acceptă riscul trombozei spleno-portale, cu consecinţe dintre cele mai grave.

Alt element frecvent întâlnit în tabloul clinic al HTP este hemoragia digestivă superioară (HDS). Accidentul hemoragic netratat este acompaniat de o letalitate de 70–80 %. La cei care depăşesc prima hemoragie mortalitatea din primul an variază între 50–80 %, iar la 2 ani decesele se situează la 90%. Aproximativ 78% din cirotici prezintă HDS şi 1/3 dintre ei decedează în urma sângerării. De cele mai multe ori pacientul ajunge la spital în stare generală gravă: şoc hemoragic, decompensare hepatică. Mai rar, hemoragia se poate datora gastropatiei hemoragice antrale.

În fine, ascita constituie un alt semn revelator al HTP. Ascita, prin compoziţia sa, face parte din economia generală a organismului, ca expansiune a spaţiului extracelular. Bogăţia în albumină a lichidului de ascită duce la atragerea de lichid în cavitatea peritoneală. Cercetări de manometrie portală [1] au stabilit că presiunea portală scade pe măsura apariţiei şi dezvoltării decompensării ascitice, concomitent cu scăderea frecvenţei accidentului hemoragic. Există deci o relaţie de inversă proporţionalitate între dezvoltarea sindromului ascitic pe de o parte şi presiunea portală alături de hemoragie pe de altă parte.

Tot în contextul clinic se pot înregistra şi o serie de semne ale decompensării parenchimatoase hepatice. Aici se încadrează sindromul icteric de origine hepato-celulară, sindromul hemoragipar şi sindromul de encefalopatie portală. Acestea pot fi regăsite doar la pacienţii cu rezerve funcţionale hepatice foarte modeste. Înregistrarea acestor sindroame traduce în fapt existenţa insuficienţei hepatice manifestă, plasând pacientul într-o clasă de risc foarte mare. Astfel, conform clasificării Child-Pugh există trei grade de insuficienţă hepatică: grad A (5–6 puncte), B (7–9 puncte), C (10–15 puncte). Încadrarea în categoria de grup, în speţă de risc, se realizează conform următorilor parametric [6].

Parametrii	Puncte		
	1	2	3
1. Bilirubina [mg%]	< 1,5	1,5–3	> 3
2. Albumina [g%]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
3. Timp protrombină	< 3”	3–10”	> 10”
4. Ascită	Absent	Uşoară	Moderată
5. Encefalopatie	Absent	Uşoară	Moderată

B. EXPLORAREA PARACLINICĂ

Studiul paraclinic permite obţinerea de informaţii asupra funcţiei hepatice, a etiopatogeniei bolii de fond şi a răsunetului său hemodinamic. Astfel, o explorare completă trebuie să cuprindă configuraţia bioumorală, explorarea endoscopică şi explorarea hemodinamică.

Explorarea bioumorală

Aceste investigaţii sunt orientate spre aprecierea sindromului hepatopriv, a celui de reacţie mezenchimală (de activitate a procesului hepatic), de citoliză şi a hipersplenismului.

Sindromul hepatopriv

Are drept scop aprecierea rezervei funcţionale hepatice. Aprecierea corectă a acestui sindrom aduce informaţii preţioase pentru aprecierea evoluţiei post terapeutice a hipertensivului portal. Sinteza albuminei, a factorilor de coagulare, producţia unor enzime, toate vor fi mai mult sau mai puţin perturbate de suferinţa celulei hepatice. Nivelul albuminemiei constituie un criteriu excelent de evaluare a severităţii atingerii hepatocitare. Scăderea albuminei sub 3 g % anunţă apariţia decompensării ascitice şi încadrează pacientul în grupa de risc maxim. Totodată, aprecierea factorilor de coagulare oferă indicii suplimentare asupra capacităţii hepatice de sinteză proteică.

Sindromul de activitate mezenchimală

Face parte din componentele ce trebuiesc apreciate la pacientul cu HTP prin baraj intrahepatic. Agresiunea imunologică activează mezenchimul hepato-splenic. Creşterea gamma-globulinelor serice reflectă destul de fidel gradul reacţiei mezenchimale, oferind posibilitatea de a aprecia activitatea hepatopatiei şi intensitatea progresiei procesului cirogen. În cadrul acestui bilanţ se înscrie şi imunoelectroforeza, pentru evaluarea cantitativă a reacţiei imunitare.

Sindromul de citoliză hepatică

Este evaluat prin determinări ale nivelurilor enzimelor hepatice: ALT, AST, LDH, gamma GT.

Sindromul excreto-biliar

Este apreciat pe baza indiciilor ce verifică capacitatea de excreţie a celulei hepatice. Prezenţa sindromului de retenţie biliară are o semnificaţie infaustă, traducând insuficienţa hepatofuncţională. Creşterea valorilor fosfatazei alcaline, ale colesterolului şi bilirubinei, ale glutamil-transferazei atrag atenţia asupra unei insuficienţe hepatice manifestă.

Explorarea hemodinamică

Teritoriul port se pretează la o serie de explorări care pe parcursul ultimilor 25 de ani au devenit tot mai subtile, permiţând o justă apreciere a sediului, întinderii şi intensităţii barajului portal, a stadiului HTP şi a mecanismelor corespunzătoare. Radiologia şi endoscopia ocupă funcţii importante în domeniul acestui tip de explorare. Tranzitul baritat esofagian este în măsură să evidenţieze venectaziile ce ocupă în general

1/3 inferioară a esofagului, apărând sub forma unui „şirag de mătănii". Verificarea endoscopică este însă obligatorie. Endoscopistul va aprecia volumul varicelor, întinderea lor pe verticală, câte coloane varicoase există, aspectul macroscopic (varice albastre, roşii sau venectazii suplimentare pe suprafaţa lor). Se consideră că în 70% din cazuri, varicele se descoperă cu ocazia sângerărilor digestive. Pe de altă parte, cel puţin 25% din bolnavii cu varice esofagiene pot sângera dintr-o altă sursă. Printre aceste surse este nominalizată şi vascularizaţia mucoasei gastrice (cunoscută şi sub numele de gastropatie congestivă), care nu este sinonimă cu gastrita hemoragică. Astfel, peteşiile şi hiperemia antrală definesc gastropatia portală, posibilă cauză de sângerare.

Poate părea curios, faptul că vizualizarea radioendoscopică a varicelor esofagiene a fost menţionată în cadrul explorărilor hemodinamice. Această încadrare este justificată de faptul că varicele constituie de fapt martorul cel mai fidel al existenţei HTP: constatarea prezenţei de varice esofagiene semnează fără echivoc, cu certitudine, diagnosticul de HTP şi deci existenţa unor tulburări majore în teritoriul portal.

Explorarea hemodinamică directă, propriu-zisă a debutat practic în 1936, când s-au efectuat primele manometrii portale. Relativ curând, în 1951, a fost introdusă splenoportografia. Ulterior, prin strădaniile a numeroşi cercetători s-au imaginat o multitudine de tehnici simple sau combinate, radiologice, manometrice şi debitmetrice care permit măsurarea presiunilor portale în diversele sectoare ale acestui teritoriu vascular, cât şi obţinerea de imagini radiologice. De cele mai multe ori, determinările manometrice se cuplează cu cele radiologice, fiind cunoscute sub numele de explorări radio-manometrice portale. Dintr-un număr impresionant de astfel de tehnici timpul a selectat doar câteva care au rămas actualmente în uzanţă [1, 3]:

- splenoportografia (Boulvin-Leger),
- panangiografia splenică (Kreel),
- omfaloportografia (Carabalhoes),
- cateterismul suprahepatic (Krock),
- fluxmetria electromagnetică (Wyatt).

Se impun câteva cuvinte asupra tehnicilor de maximă utilitate. Splenoportografia permite vizualizarea întregului ax spleno-portal. Oferă relaţii asupra angiomegaliei portale, căilor de derivaţie spontană, stazei din teritoriile aferente trunchiului portal. De asemenea, se obţine o hepatogramă ce desenează vasculatura intrahepatică. În mod normal, în cca 6 s de la injectare, substanţa opacă vizualizează axul spleno-portal şi ramificaţiile intrahepatice. La cirotic se poate uneori documenta refluxul coronar (60–70%), ocazional se inspectează venele paraombilicale permeabile sau vase din peretele postero-lateral al abdomenului. Hepatograma ficatului cirotic se caracterizează prin: reducerea umbrei hepatice, arborizaţie portală de tip „copac uscat", distorsionarea ramificaţiilor intrahepatice şi sărăcia acestora, lipsa de opacifiere a ramurilor de ordin 3 şi 4, cu zone avasculare întinse [9]. Vizualizarea trunchiului portal permite aprecieri cu privire la diametrul portei, lungimea ei, unghiul porto-cav, colateralele periportale. Vena portă a ciroticului este verticalizată, splenica are un traiect sinuos, cu o lungime de 5–11 cm (medie 8,5 cm), cu un diametru mediu de 1 cm, iar porta are un calibru mediu de 2 cm. Splenoportografia este capabilă să deceleze obstacole existente la nivelul trunchiului portal (tromboze, agenezii). Există, însă, şi false imagini de obstrucţie portală, atribuite contracurentului prin flux hepatofug din ficatul aflat în stază.

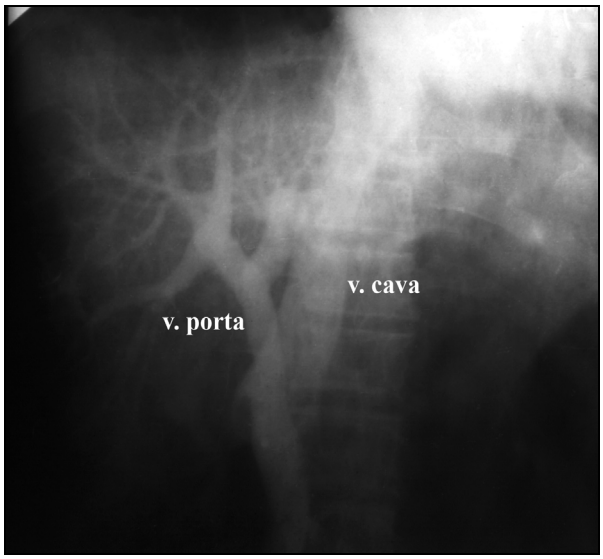


Figura 51.118. Portografie – anastomoză portocavă L-L funcţională.

Omfaloportografia constituie o hepatoportografie pe calea venei ombilicale repermeabilizate, pe larg utilizată de către dr. Burlui [5]. Metoda se distinge prin calitatea de excepție a hepatogramei portale şi prin posibilitatea de a evidenția clar refluxul hepato-portal sau obstacolul troncular.

Flebografia sau cateterismul suprahepatic presupune abordul sistemului cavo-hepatic. Se obțin astfel informații asupra circulației din venele hepatice şi din vena cavă inferioară în sectorul ei supra şi intrahepatic. Panangiografia splenică este actualmente metoda cea mai larg răspândită. Prin cateterismul selectiv al arterei splenice se efectuează o angiografie care va avea un timp arterial (primele 6 s), un timp parenchimatos splenic (6–12 s) şi un timp venos portal (peste 12 s). Se obțin astfel imagini în dinamica seriografică, apreciindu-se şi viteza de circulație a sângelui portal.

În ceea ce priveşte explorarea manometrică, ea utilizează practic aceleaşi căi ca şi investigația radiologică. Măsurarea valorilor presionale precede faza radiologică şi oferă informații asupra sediului şi întinderii barajului. De exemplu, măsurarea presiunilor suprahepatice asigură înregistrarea presiunii sinusoidale şi a celei din venele hepatice. Manometria splenică măsoară presiunile din polul stâng al teritoriului portal extrahepatic.

Mai recent, s-au introdus tehnici de debitmetrie care fac posibile măsurătorile de flux hepatic total, portal, şi arterial hepatic. Actualmente, în acest scop, se folosesc tehnicile de fluxmetrie electromagnetică şi izotopică. Este posibilă calcularea şi a rezistenței hepatice prin raportarea presiunii portale la fluxul hepatic. Datele furnizate de măsurătorile debitmetrice conturează următoarele aspecte:

- cirozele cu rezistență intrahepatică foarte crescută, debit normal şi presiune portală crescută presupun o excludere funcțională portală a ficatului. În astfel de situații, *shuntul* porto-cav va fi bine tolerat.
- cirozele cu rezistență la flux puțin augmentată, presiune portală crescută şi debit aproape normal posedă un aport considerabil de sânge portal.

Diversiunea prin *shunt* riscă să declanşeze o insuficiență hepatică post-operatorie gravă prin excluderea portală brutală a ficatului. În mod evident, explorarea hemodinamică a sistemului port este obligatorie înainte de a întreprinde orice gest chirurgical corectiv al HTP. Diagnosticul complet, nuanțat, nu este posibil fără această etapă. Din punct de vedere hemodinamic, HTP se clasifică în următoarele stadii:

- stadiul I – splenomegalie cu hipersplenism;
- stadiul II A – se adaugă varicele esofagiene;
- stadiul II B – se adaugă hemoragia digestivă;
- stadiul III A – apare ascita ce se remite sub tratament medical;
- stadiul III B – ascita ireductibilă, permanentă.

Explorarea endoscopică esofagiană

Obiectivarea HTP rezidă în primul rând în decelarea varicelor esofagiene, martore fidele ale HTP. Absența lor nu semnifică faptul că pacientul nu are HTP latentă. Lui A.E Dagradi (1972) [10] îi revine meritul de a fi clasificat varicele din punct de vedere endoscopic, în funcție de diametrul lor:

- grad 1 – varice cu diametrul până la 2 mm care apar numai după compresiune endoesofagiană,
- grad 2 – varice cu diametrul până la 2 mm care se observă fără compresiune,
- grad 3 – diametrul varicos între 3–4 mm,
- grad 4 – diametru de 5 mm sau mai mult,
- grad 5 – similar cu grad 4, dar apar în plus mici venectazii de culoare vişinie plasate pe lacurile varicoase submucoase.

Varicele apar inițial pe peretele anterior al esofagului inferior, la joncțiunea eso-gastrică. Dezvoltarea lor se realizează pe 4 coloane situate fiecare în alt cadran: coloana anterioară este cea mai voluminoasă, cu extensia longitudinală mai rapidă, autorul numind-o „vena santinelă". Varicele se pot întinde cranial până la cca 24–25 cm de arcadele dentare, ceea ce corespunde cu nivelul de vărsare a venei azygos în cava superioară.

POSIBILITĂȚI DE TRATAMENT ÎN HTP

Pe parcursul a peste 50 de ani de tratament al HTP s-au făcut progrese remarcabile, primele derivații porto-sistemice debutând în anul 1946. În primele decenii după debut, preocuparea chirurgilor a fost îndreptată spre obținerea unei cât mai

bune decomprimări a teritoriului portal prin utilizarea *shunt*-urilor porto-sistemice. S-au obținut rezultate remarcabile în prevenția hemoragiilor varicoase şi combaterea decompensării ascitei. După 1980, chirurgii s-au preocupat intens de efectele shunturilor porto-cave asupra ficatului cirotic, derivațiile fiind în măsură să producă şi efecte negative deloc neglijabile.

În cele ce urmează se va face o prezentare a principalelor metode de tratament a HTP, metode grupate în două mari categorii: unele se adresează profilaxiei sau combaterii HDS prin ruptura varicelor esofagiene, iar altele sunt destinate tratamentului ascitei [1, 3–6, 11, 12].

A. INTERVENȚII CU VIZĂ DIRECTĂ ASUPRA VARICELOR ESOFAGIENE

HDS prin ruperea varicelor esofagiene a constituit mobilul principal al polarizării atenției chirurgilor asupra tratamentului HTP. Tentativele de hemostază prin metode conservatoare – tamponada endoesofagiană, scleroterapia şi bandarea varicelor, medicația hipopresoare portală, reuşesc într-o proporție de 90 % să stăpânească sângerarea. Locul chirurgiei în urgența hemoragică s-a restrâns considerabil în ultimii 20 de ani, datorită faptului că tehnicile de hemostază *in situ* pe cale chirurgicală sau *shunt*-urile porto-sistemice erau acompaniate de o mortalitate de până la 40 %.

Prețul suportat de pacienți era prea mare. Progresiv şi-au făcut loc noi abordări ale bolnavilor aflați în această gravă situație – endoscopiştii, radiologii şi reanimatorii şi-au conjugat eforturile şi astfel s-a configurat o nouă atitudine terapeutică în aceste cazuri de HDS.

Actualmente, schematic se acceptă următoarele secvențe terapeutice în plină urgență hemoragică (Bosch J.) [13]:

- resuscitare şi antibioterapia profilactică,
- tratament medicamentos de primă intenție,
- tratament endoscopic,
- tamponadă endoesofagiană,
- shunt porto-sistemic transjugular (TIPS),
- embolizare,
- shunt chirurgical sau deconexiune,
- transplant hepatic.

Resuscitarea

Aceasta este inițiată de la internare şi vizează refacerea masei circulante prin administrarea de soluții cristaloide şi coloidale, sânge proaspăt, plasmă şi hemostatice. Poate fi utilă folosirea β-blocadei şi a medicației vasoactive de tip Terlipressină şi Octreotide (Sandostatin).

Toate aceste măsuri se iau rapid şi se foloseşte calea de administrare prin cateter venos central. Concomitent se procedează la explorarea complexă şi completă a pacientului care să ofere relații asupra sursei sângerării (endoscopia eso-gastrică), a tulburărilor de coagulare şi a sindromului biochimic hepatopriv.

În toată această *terapie de primă intenție*, de obicei, nu lipsesc Terlipressina care a înlocuit Vasopressina, fiind mai puțin toxică, cu efecte secundare mai reduse.

În acelaşi context este necesară şi utilizarea β-blocadei, administrând propranolol sau nadolol în scopul reducerii presiunii venoase supra-hepatice până la valori ≤ 12 mmHg. Unii asociază, tot de la debut, Octreotidul (Sandostatin) în ideea reducerii fluxului venos splanhnic, posibil de completat cu Trinitratul care şi el scade presiunea în teritoriul portal.

Toate aceste măsuri urgent adoptate sunt în măsură să reducă sau să oprească sângerarea. În general, la aproximativ 60% dintre pacienți, hemostaza se obține prin măsurile mai sus prezentate. Dacă scopul propus a fost realizat, se va continua acest tratament în următoarele 48 ore, bolnavul fiind astfel pregătit pentru intervenția cu viză directă asupra varicelor esofagiene: bandare sau scleroterapie.

Hemostaza endoscopică

Pacientul cirotic, gazdă a varicelor esofagiene poate sângera din acestea, dar poate fi şi purtătorul unor alte cauze de hemoragie, cum ar fi: esofagita hemoragică, sindromul Mallory-Weiss, gastropatie hemoragică antro-duodenală, ulcer gastro-duodenal acut sau cronic, tulburări de coagulare. Totuşi, aproximativ 80% din sângerările pacientului cu HTP se datorează varicelor esofagiene.

Scleroterapia

Este o tehnică ce a căpătat un mare avânt începând din anul 1987 grație lui Cotton P.B, Soehendra N., Kitano S. Metoda presupune injectarea intravaricoasă sau/şi perivaricoasă (submucoasă) a unor produse capabile să determine tromboza şi obturarea venei ectaziate.

Astfel, în timp ce injectarea directă în venă determină tromboza acesteia, administrarea perivenoasă se practică în intenția de a realiza un proces sclerogen care se opune repermeabilizării vasului trombozat, deci în ideea prevenției resângerărilor variceale. S-au utilizat o serie întreagă de substanțe trombozante şi fibrogene: etanol, etanolamină oleat 5%, polidecanol 1%, moruat de sodiu 5%, cianoacrilat, etc. Trebuie precizat că procedura de scleroterapie se repetă după obținerea hemostazei, la 7 şi 14 zile, apoi, în funcție de necesități, la 3 luni interval. Tratamentul cu viză directă endoscopică va fi asociat cu tratamentul medicamentos (Terlipressină, Sandostatin, propranolol), acesta din urmă continuat pe parcursul a încă 5 zile după obținerea hemostazei. Efectele scontate prin scleroterapie sunt de a controla hemoragia şi a preveni recidivele prin eradicarea varicelor. Aceste obiective se pot atinge în medie după aproximativ 5 şedințe de scleroterapie. În varicele gastrice este preferabil a utiliza cianoacrilatul care este un produs ce obturează complet lumenul venos [14, 15]. În general, aproximativ 36% dintre pacienții supuşi scleroterapiei intravaricoase şi submucoase vor resângera după prima procedură, făcând astfel utilă repetarea procedurii în săptămânile următoare, pentru eradicarea şi a varicelor, astfel obținându-se prevenția hemoragiilor recurente la cca 80 % dintre bolnavi [16].

Bandarea (ligatura) varicelor

Constituie o tehnică mai recentă ce tinde să înlocuiască scleroterapia. Ea constă în aspirarea venectaziei esofagiene într-o cameră a endoscopului şi plasarea unei ligaturi la baza acestei vene varicoase. Pe acelaşi varice pot fi aplicate până la trei inele de bandare. Se apreciază că ligatura endoscopică este superioară scleroterapiei prin faptul că sunt necesare mai puține şedințe, iar complicațiile procedurii sunt mai reduse. În plus, resângerările după prima şedință survin cu o frecvență mai mică după bandare decât după terapia sclerozantă (18,5% față de 30,4%).

Ca şi la scleroterapie, bandarea se execută în şedințe succesive, de obicei până la un număr de 5 proceduri.

În cazul în care nu se reuşeşte controlul hemostazei pe cale endoscopică se poate apela la tamponada endoesofagiană, metodă utilizabilă pe termen scurt, în general până la 24 h. Tehnica în sine este simplă şi utilizează sonde cu 3 (Blakemore) sau 4 căi (Minnesota) care asigură umflarea unor balonete ce vor realiza compresiune pe varicele gastrice şi pe cele esofagiene. Dacă s-a obținut oprirea sângerării pe parcursul primelor 12–24 h, se poate tenta din nou hemostaza endoscopică.

B. *SHUNT*-URILE PORTO-CAVE

Acestea sunt metode cu vechi state de serviciu în tratamentul HTP, fiind intervenții chirurgicale de decomprimare a teritoriului port prin realizarea unei comunicări între un segment portal şi un sector venos cav inferior. Primul *shunt* porto-cav este realizat în 1903 de către Vidal. Ulterior, pe parcursul a peste 60 de ani se fac progrese însemnate în acest domeniu, imaginându-se şi practicându-se o varietate remarcabilă de astfel de derivații venoase, toate având drept unic scop – scăderea presiunii în teritoriul port. Astfel, de la anastomozele porto-cave tronculare (între trunchiul port şi vena cavă inferioară) s-a trecut la shunturile radiculare care foloseau un ram tributar portei şi un ram tributar venei cavei inferioare: mezenterico-cav, spleno-renal, coronaro-cav etc. [17]. La noi în țară a existat o tradiție remarcabilă în acest domeniu, primele încercări experimentale aparținând lui Iancu Jianu, la 1912.

În 1953, V. Marinescu, T. Ghițescu şi D. Setlacec realizează la noi prima derivație mezenterică cavă, P. Constantinescu publică în 1955 prima derivație porto-cavă de tip troncular, iar I. Juvara efectuează în 1957 anastomoza splenorenală. Ulterior, nume ca D. Burlui, D. Setlacec, E. Banu, E. Papahagi înregistrează o bogată experiență în chirurgia *shunt*-urilor porto-cave de toate tipurile [3, 18, 19].

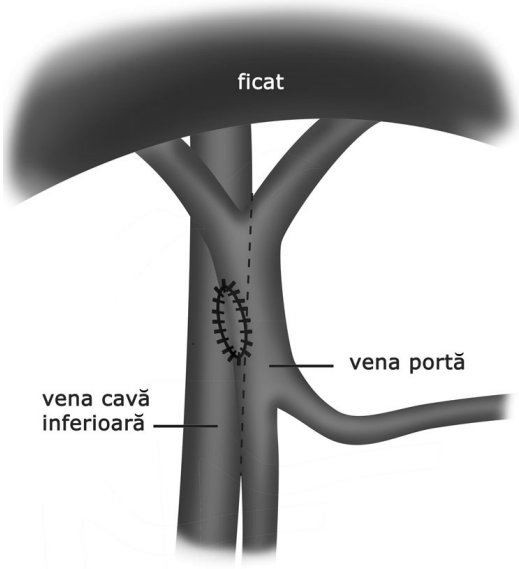


Figura 51.119. Anastomoza porto-cavă latero-laterală.

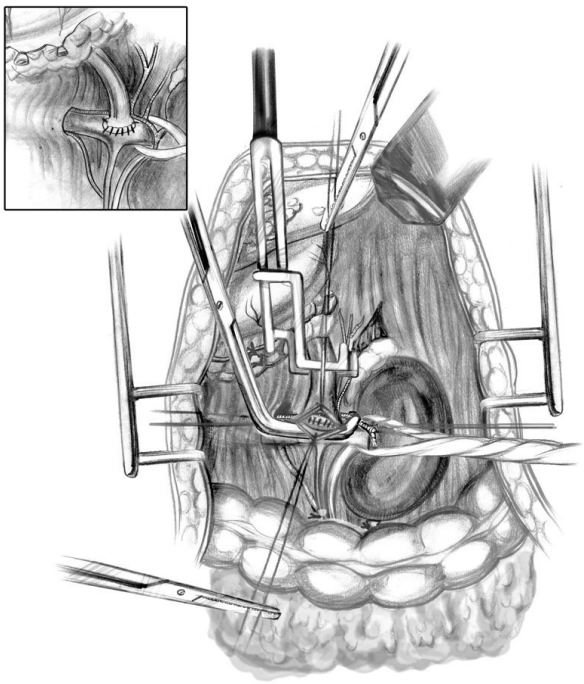


Figura 51.120. Derivație spleno-renală.

Începând însă din 1980, treptat chirurgii şi-au redus interesul pentru acest tip de chirurgie. Scăderea presiunii din sistemul port prin derivarea sângelui în sistemul cav este acompaniată de cifre ridicate ale mortalității operatorii – 12–15%, în condițiile unei recidive hemoragice de 19% şi a unei mortalități tardive (la 5 ani) de 51%. Pe de altă parte, *shunt*-urilor le este reproşată rata ridicată de encefalopatie portală, sângele portal nemaitrecând integral prin laboratorul hepatic şi invadând marea circulație cu produşi toxici de origine splanhnică [20–22].

Actualmente, în circuitul terapeutic au mai rămas doar *shunt*-urile radiculare: mezenterico-cav, spleno-renal distal şi spleno-renal inversat.

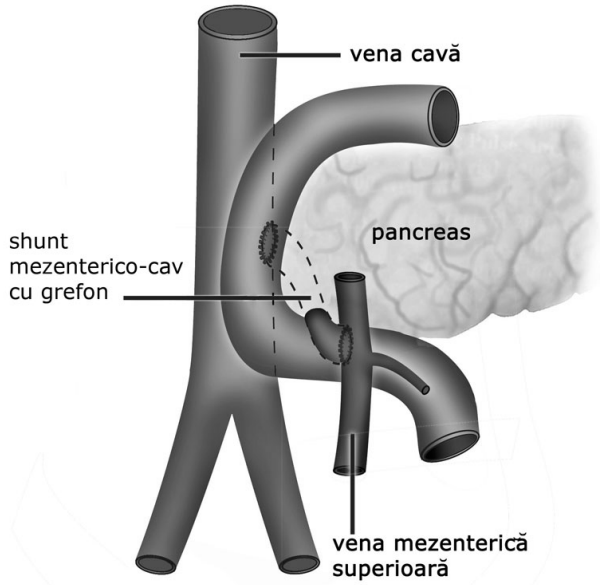


Figura 51.121. *Shunt* mezenterico-cav cu grefon.

Reculul înregistrat de *shunt*-urile chirurgicale a fost accentuat de apariția în plan terapeutic a unui nou tip de anastomoză porto-cavă, pe cale miniinvazivă – *shunt*-ul porto-cav intrahepatic transjugular (TIPS). Această metodă presupune introducerea pe cale transjugulară a unei proteze autoexpandabile ce va realiza o comunicare între venele suprahepatice şi vena portă. Metoda a fost inaugurată în 1994 şi a căpătat o rapidă extensie: efectul decompresiv este acelaşi cu cel obținut prin *shunt*-ul chirurgical, dar cu o mortalitate şi morbiditate mult mai redusă. Evident că şi TIPS acumulează dezavantaje similare *shunt*-urilor chirurgicale: encefalopatie în 25% din cazuri şi nefuncționalitate de până la 50% după primul an de la instalare. În esență TIPS reprezintă actualmente o procedură aplicabilă „în avarie", atunci când hemostaza endoscopică a eşuat; TIPS-ul permite supraviețuirea până la momentul transplantului hepatic [23–26].

C. DECONEXIUNILE AZYGO-PORTALE

Principiul de la care pleacă această grupă de intervenţii chirurgicale este următorul: interceptarea tuturor căilor de aport venos portal către teritoriul varicelor esofagiene şi deci către sistemul azygos. În acest fel se obţine o decomprimare a pachetelor varicoase şi deci oprirea sau prevenţia HDS. Aceste tehnici sunt acompaniate de o rată mai scăzută a mortalităţii şi morbidităţii, comparativ cu *shunt*-urile chirurgicale. Dintre multiplele variante ale acestei chirurgii, doar trei merită a fi reţinute:

Deconexiunea Tanner [27] care presupune transsecţionare gastrică completă în sectorul subcardial, secţionarea vaselor gastrice scurte, a venei gastro-epilooice stângi şi ligatura venei gastrice stângi, la care se adaugă ligatura arterei splenice.

Deconexiunea Torres-Degni [28] care presupune devascularizarea esofagului abdominal, a cardiei şi fornixului gastric cu interceptarea tuturor venelor ce traversează hiatusul esofagian, splenectomie şi ligatura transgastrică a varicelor cardiale.

Transsecţiunea esofagiană pe cale chirurgicală clasică sau pe cale laparoscopică. Metoda presupune interceptarea venelor esofagiene prin secţionarea esofagului, folosind un instrument special dedicat acestui scop.

Pentru a încheia cu problema sângerărilor din varicele esofagiene suntem obligaţi să precizăm faptul că shunturile şi deconexiunile sunt aplicabile doar pacienţilor din clasa A conform clasificării Child-Pugh, ceilalţi neavând rezerve funcţionale hepatice suficiente care să le ofere şanse mari de supravieţuire după aceste proceduri.

Conform unui studiu multicentric american, ponderea metodelor de tratament al varicelor esofagiene sângerânde ar fi repartizată astfel [29,30]:

- *banding* 40.8%
- scleroterapie 36,3%
- asociere *banding* cu scleroterapie 6,2%
- octreotide 56,6%
- tamponadă esofagiană 5,5%
- TIPS 6,6%
- *shunt* chirurgical 0,7%
- embolizarea varicelor 0,1%
- transplant hepatic 1,1%

Resângerările din prima săptămână după hemostază ar fi repartizate astfel:

- *banding* 18,5%
- scleroterapie 30,4%
- octreotide 63,0%
- tamponadă esofagiană 17,4%
- TIPS 15,2%
- *shunt* chirurgical 3,3%

Din acest studiu se comunică faptul că mortalitatea globală înregistrată, în acest tip de urgenţă hemoragică, a fost de 13%, iar recidivele hemoragice au aparţinut cu mare majoritate bolnavilor aflaţi în clasele B şi C conform clasificării Child-Pugh. Alăturat se poate urmări o strategie terapeutică cu caracter schematic, strategie aplicabilă varicelor esofagiene sângerânde [31, 32] (vezi schema tratament).

D. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ASCITEI

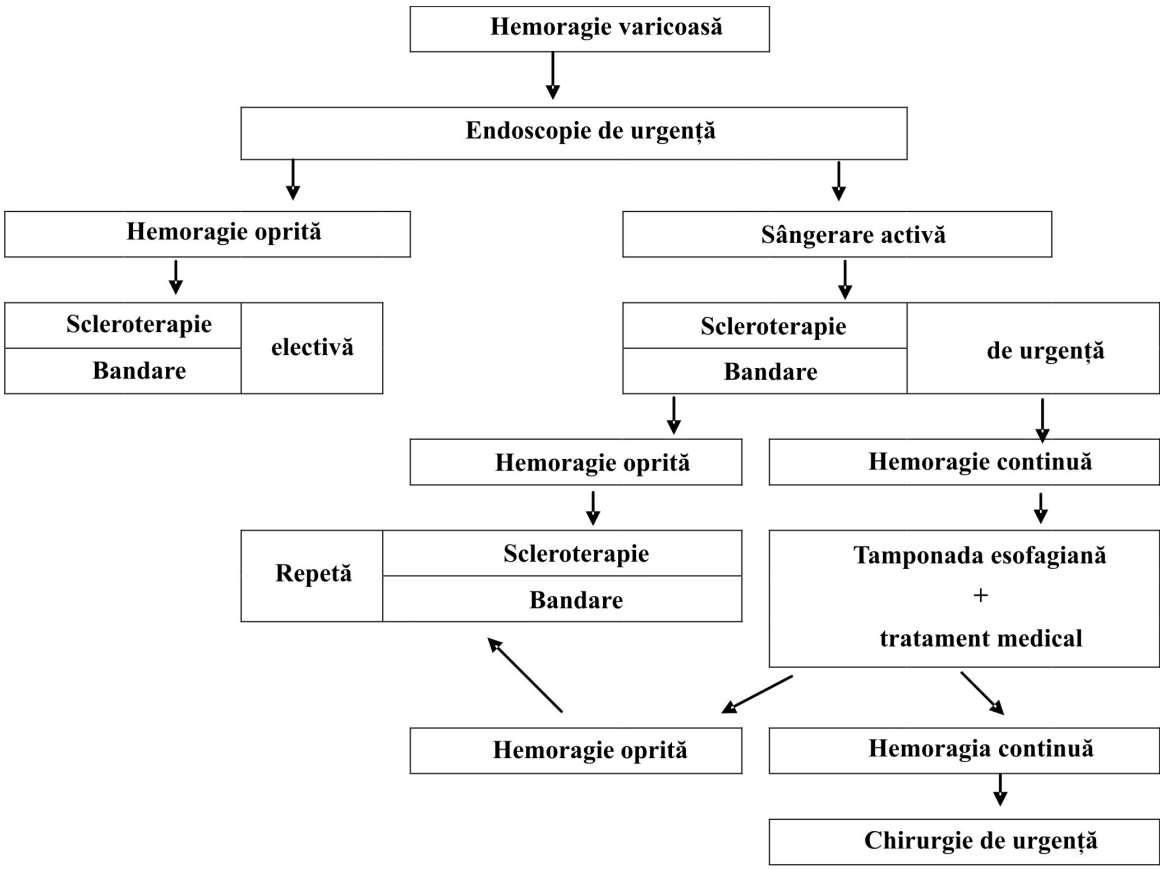
Acest paragraf se referă în exclusivitate la tratamentul chirurgical al ascitelor intratabile medical: epanşamente ascitice stabilizate, care nu mai răspund la diuretic şi la medicaţia complexă corect administrată. Nu este cazul ascitelor din stadiile finale ale decompensării hepato-celulare şi nici cel al ascitelor post-hemoragice tranzitorii.

Tratamentul chirurgical al ascitei se realizează fie paleativ (favorizarea drenajului lichidului), fie patogenic – împiedicarea formării ascitei prin amendarea condiţiilor hemodinamice care o generează. În prima categorie se încadrează *shunt*-ul peritoneo-venos şi extraperitonizarea ficatului. În cea de a doua categorie se regăsesc, evident, shunturile porto-sistemice capabile să reducă hipervolemia şi hipertensiunea portală.

***Shunt*-ul peritoneo-venos**

În 1974, Le Veen a pus la punct o valvă barosensibilă capabilă să se deschidă la un gradient presional de 3–4 mmHg, unidirecţională, permiţând astfel trecerea lichidului acumulat în peritoneu spre circulaţia venoasă centrală. Puntea de unire între cavitatea peritoneală şi o venă centrală (jugulara internă, subclavia) se realizează printr-un sistem tubular care are valva unidirecţională interpusă pe traiectul său. Un capăt al drenului se plasează în cavitatea peritoneală, apoi tubul parcurge un traseu subcutanat până în regiunea cervicală unde va pătrunde în vena jugulară sau în subclavie. Valva unidirecţională este adăpostită în teaca dreptului abdominal.

Prezentarea sintezei privind tratamentul hemoragiei variceale în curs de desfăşurare:



Acest tip de drenaj peritoneo-venos determină creşterea volumului de ejecţie ventriculară dreaptă, a debitului renal şi a filtrării glomerulare.

Se obţine o creştere a diurezei şi a eliminărilor de sodiu, normalizarea ionogramei şi eliminarea ascitei.

Acest gen de tratament este relativ simplu, uşor de executat şi cu rezultate frecvent spectaculoase. Există, evident, o serie de riscuri: suprainfectarea ascitei, obturarea drenului, sindrom hiperpiretic. Metoda nu se aplică la cei cu insuficienţă hepatică gravă, subicterici şi cu tulburări de coagulare, la cei cu cardiopatii.

Extraperitonizarea lobului hepatic drept

Dr. Burlui, plecând de la observaţia că bolnavii cu perihepatită adezivă şi ciroză hepatică nu fac ascită, a fundamentat experimental şi apoi a aplicat în practică, cu succes, o metodă originală de tratament al ascitei. Acest procedeu, denumit şi hepatofrenopexie, realizează o transpoziţie a lobului hepatic drept în afara cavităţii peritoneale, în contact direct cu muşchiul diafragmatic. Se realizează astfel o simfiză complexă hepatofrenică, dezvoltându-se căi limfatice de neoformaţie între ficat şi diafragm. Ascita ce se va exterioriza pe suprafaţa hepatică va fi preluată de diafragm [33].

Shunt-urile porto-sistemice

Operaţia cu efectele hemodinamice cele mai elocvente o constituie shunturile porto-cave, iar printre acestea se distinge anastomoza porto-cavă tronculară latero-laterală, variantă ce reuşeşte să scadă presiunea portală cu peste 10 mmHg. *Shunt*-ul spleno-renal distal se înscrie cu o scădere de presiune de aproximativ 5–6 mmHg. Pentru a permite „uscarea ascitei” presiunea reziduală portală după efectuarea derivaţiei nu trebuie să depăşească 10–12 mmHg. În acest fel pacientul este pus la adăpost atât de complicaţia ascitică cât şi, mai ales, de cea hemoragică.

Rezultă că, în stadiile avansate ale HTP, cu presiuni foarte ridicate, *shunt*-urile rămân operaţiile

de elecţie pentru a obţine o degrevare substanţială a teritoriului portal, aceasta în cazul imposibilităţii de a oferi pacientului şansa unui transplant hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui D., Brătucu E., Valoarea manometriei în stabilirea stadialităţii HTP şi a eficienţei shuntului terapeutic porto-cav, Chirurgia, 1978, 1:33-41.
2. Rappaport A.M, La circulation et la structure du foie, Das Medizinische Prisma, 1978.
3. Burlui D. Surgery of the portal hypertension, Editura Medicală, 1980.
4. Burlui D., Raţiu O., Vena ombilicală în chirurgia porto-hepato-biliară, Ed. Medicală, 1970.
5. Burlui D., Teju Ghe., Miulescu I., Hipertensiunea portală, Ed.Medicală, 1967.
6. Leger L., Patel J., Patel J.C, Systeme porte-rate. Nouveau traitè de technique chirurgicale, Ed.Masson, Paris, 1975.
7. Setlacec D., Boiu S. şi colaboratorii, Hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic presinusoidal, Chirurgia, 1970, 6: 503-513.
8. Hassab M.A, The azygos circulation time and mechanism of varix rupture in portal hypertension, Surgery, 1970, 68,3:442-449.
9. Setlacec D., Stăncescu M., Florea-Panait N., Popovici A., Huluba V., Tehnica şi valoarea derivaţiei portosistemice spleno-renale termino-laterale, Chirurgia, 1974, 2:205-215.
10. Dagradi A.E, Esophageal varices, splenic pulp pressure and,,directional" glow patterns in alcoholic liver cirrhosis, Amer. J. Gastroent., 1973, 59,1:15-23.
11. Orloff M.J., Chathers A.C., Chandler I.G., Portocaval shunt as an emergency procedure in unselected patients with alcoholic cirrhosis, Surg.Gynec.Obstet., 1975, 141: 59-65.
12. Hivet M., Chirurgie des artères digestive, Ed.Masson, Paris, 1970.
13. Bosch J., Prevention and treatament of variceal hemorrhage: P.R Health SCI, j.2000 Mar; 19(1): 57-67.
14. J.E.J Krige., I.J. Beckingham, ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system, Portal hypertension- 1: Varices, BMJ vol.322, 2001 10 February, pg. 348-351.
15. J.E.J Krige., I.J. Beckingham, ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system, Portal hypertension- 2: Ascites, encephalopathy, and other conditions, BMJ vol.322, 2001 17 February, pg. 416-418.
16. Hou MC., Lin HC., Lee FY, Chang FY, Lee SD, Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatament and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation, J.Hepatol. 2000 Feb.; 32(2): 202-8.
17. Warren W.D., Zeppa R., Fomon J.J., Selective transsplenic decompression of gastroesophageal varices by distal spleno-renal shunt, Ann.Surg., 1967., 166,3:437-455.
18. Bancu E., Papai Z., Folosirea venei splenice în derivaţiile porto-cave radiculare, Chirurgia, 1971, 3: 235-238.
19. Setlacec D., Florea-Panait N şi caboratorii, Tratamentul chirurgical al HTP prin obstacol prehepatic, Chirurgia, 1969, 5: 389-401.
20. Leger L., Lenriot J.P., Retentissement fonctionel et consequences mètaboliques des derivation porto-caves chez le cirrotique, Presse Mèd., 1971, 79,6:699-701.
21. Hunt A.H, Portal Hypertension, Abdominal operations, R. Maingot, 1961.
22. Conn H.O., Therapeutic portocaval anastomosis: to shunt or not to shunt?, Gastroenterology, 1974, 67, 5:1065-1071.
23. Van Buuren, ter Borg, Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Indications and long-term patency, Dept.of Gastroenterology and hepatology, Erasmus MC, PubMed-indexed MEDLINE. PMID: 14743891
24. Rossle M., Siegerstetter V., Huber M., Ochs A., The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), State of the art Liver 1998; 18: 73-89 Medline.
25. Jean-Pierre M.Charon, Fida H. Alaeddin, Sheena A., Pimpalwar, Dominic M. Fay, Simon P. Olliff, Ralph W.Jackson, Richard D. Edwards, Iain R. Robertson, John D.Rose and Jonathan G.Moss, Results of a Retrospective Multicenter Trial of the Viatorr Expanded, Polytetra-fluoroethylene-covered Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation, J Vasc Interv Radiol., 2004 Nov: 15(11): 1219-30.
26. Fanelli F., Salvatori FM., Corona M., Bruni A., Pucci A., Boatta E., Dominelli V., Conchiglia A., Passariello R, Stent graft in TIPS: technical and procedural aspects, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Universita di Roma La Sapienza, Viale Regina Elena, Radiol Med (Torino), 2006, Aug; 111(5): 709-23 E pub 2006 jun 29.
27. Tanner N.C., The late results of porto-azygos disconnexion in the treatment of bleending from esophageal varices, Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 1961.
28. Sorbi Darius, Cristopher J. Gostout, David Peura, An assessment of the management of acute bleeding varices: a multicenter prospective member-based study, The American Journal of Gastroenterology vol.98, Issue 11, Pages 2424-2434, Nov.2003.
29. Krige, Jake E.J., Kotze, Urda K.; Bornman, Philippus C.; Shaw, John M.; Klipin, Michael, Variceal Recurrence, Rebleeding, and Survival After Endoscopic Injection Sclerotherapy in 287 Alcoholic Cirrhotic Patients With Bleeding Esophageal Varices, Annals of Surgery. 244(5):764-770, Nov. 2006.
30. Torres Lemos Ulysses, Mario Degni, Bases d'une nouvelle technique chirurgicale pour le traitement de la hypertension portale, J. Chir., Paris 1966, 5-6:571-583.
31. Santambrogio R., Opocher E.,Costa M., Bruno S., Ceretti AP.,Spina G.P., Natural history of a randomized trial comparing distal spleno-renal shunt with endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding: a lesson from the past, World Journal Gastroenterology 2006 oct.21; 12(39):6331-8.
32. Thabut D., Bernard-Chabert B., Management of acut Bleeding from portal hypertension: Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21(1):19-29.
33. Burlui D., Mănescu Gh., Extra-pèritonisation du lobe droit du foie. Système porte-rate. Nouveau Traitè de Technique Chirurgicale, Ed. Patel J., Leger L., Masson Paris, 1975.

G. TUMORILE HEPATICE BENIGNE

IRINEL POPESCU, LEONARD DAVID

Tumorile hepatice benigne sunt leziuni relativ rare, deseori asimptomatice, descoperite de cele mai multe ori întâmplător în cursul unor investigaţii funcţionale şi imagistice obişnuite [1–3].

Peste 80% dintre neoplaziile hepatice descoperite incidental sunt reprezentate de către tumorile hepatice benigne [3].

Tumorile hepatice benigne au origine hepatocitară şi non-hepatocitară (epitelială – biliară, respectiv nonepitelială – mezenchimală) [4, 5] (tabelul 51.2).

Tabelul 51.2

Clasificarea tumorilor

Ţesut de origine	Tipul tumoral
EPITELIAL	Adenomul hepatocelular
Hepatocit	Hiperplazia nodulară focală
	Hiperplazia regenerativă nodulară
Colangiocit	Adenomul biliar
	Chistadenomul biliar
	Papilomatoza biliară
	Chistele simple
MEZENCHIMAL	Hemangiomul
	Hemangioendoteliomul infantil
	Limfangiomul
	Angiomiolipomul
	Pseudolipomul
	Fibromul (mezoteliomul fibros)
	Leiomiomul
	Hamartomul mezenchimal
	Hamartomul biliar (complexul von Meyenberg)
	Pseudotumora inflamatorie

Peste 50% dintre tumorile hepatice benigne sunt reprezentate de către hemangioame şi hiperplazia nodulară focală [5–7].

Tratamentul chirurgical nu este indicat în toate situaţiile şi trebuie diferenţiat de la caz la caz.

În principiu, au indicaţie chirurgicală tumorile simptomatice (a căror clinică este atribuită cert tumorilor respective), tumorile complicate cu ruptura spontană şi hemoragie tumorală (sau cele care au un risc crescut de ruptură spontană), tumorile care au un indice crescut de malignizare şi respectiv leziunile în care nu putem exclude clinic şi imagistic o eventuală neoplazie malignă [1, 3, 6–8].

Prognosticul tumorilor hepatice benigne este în general favorabil [1, 9–11].

Deoarece nu toate tumorile prezintă aceeaşi relevanţă clinică vor fi tratate tipurile mai importante.

ADENOMUL HEPATOCELULAR

Apare atât la adulţi cât şi la tineri de ambele sexe, fiind în majoritatea cazurilor incriminată terapia hormonală: folosirea excesivă a contraceptivelor orale, tratamentul substitutiv cu steroizi anabolizanţi (în cursul tratamentului impotenţei sau a stimulării artificiale a creşterii masei musculare), tratamentul cortizonic al unor afecţiuni rare: sindrom Fanconi, anemia refractară, aplazie medulară. Alte cauze mult mai rare, sunt: glicogenoza tip Ia, diabetul zaharat familial, sindromul Klinefelter, terapia cu danazol si noretisteron [2, 12–14].

Tabloul simptomatologic este sărac cu prezenţa episodică a durerilor abdominale predominent localizate în hipocondrul drept. Apariţia semnelor de iritaţie peritoneală este asociată de cele mai multe ori cu hemoperitoneul secundar rupturii tumorale spontane. Factorii care cresc riscul de ruptură spontană sunt: mărimea tumorii, sarcina şi menstruaţia [2, 3].

Malignizarea adenomului hepatocelular precum şi posibilitatea regresiei spontane după sistarea tratamentului hormonal au fost rar semnalate [3, 13].

Deşi uneori diagnosticul diferențial cu carcinomul hepatocelular fibrolamelar este dificil ca urmare a aspectului macroscopic, adenoamele nu produc alfa-fetoproteină şi nu metastazează [1, 2].

Macroscopic, adenoamele sunt de regulă de mari dimensiuni (peste 10 cm), de culoare galben-maronie, hipervascularizate, cu arii de hemoragie şi infarctizare. Apar pe un ficat sănătos şi numai rareori (în 10% din cazuri) sunt pediculate. Majoritatea sunt solitare, bine delimitate şi foarte rar sunt încapsulate. Rareori pot fi multiple (adenomatoza hepatică, entitate patologică cu etiologie probabil diferită) [11, 13–16].

Microscopic este caracteristică prezența hepatocitelor grupate în plăci a câte 2–3 şiruri celulare, separate de spații sinusoidale distorsionate căptuşite de endoteliu. Mitozele sunt absente sau în număr redus, morfologia nucleară fiind uniformă. Citoplasma hepatocitară este palidă şi eozinofilă datorită excesului de gligogen şi lipide. Ductele biliare sunt absente deşi pot fi întâlnite vacuole de bilă intracitoplasmatic. Pelioza hepatică este deseori asociată şi este direct legată de folosirea steroizilor anabolizanți [2, 15, 17] .

Ecografia decelează o masă hiperecogenă cu zonă centrală anecogenă corespunzător zonei de hemoragie intratumorală. Infarctul intratumoral este urmat de necroză, care poate uneori apare ca o leziune chistică [3, 5, 6].

Tomografia computerizată arată o leziune hipo- sau izodensă, deşi în prezența unei steatoze marcate tumora poate apărea de intensitate crescută comparativ cu parenchimul înconjurător. Hemoragia intratumorală recentă apare sub forma unor arii hiperdense. Zonele periferice, fără necroză şi hemoragie, sunt accentuate în faza arterială. În faza venoasă portală ca urmare a şunturilor arteriovenoase, apare o accentuare centripetă în timp ce leziunile devin hipo- sau izodense (fig. 51.122) [2, 3, 6].

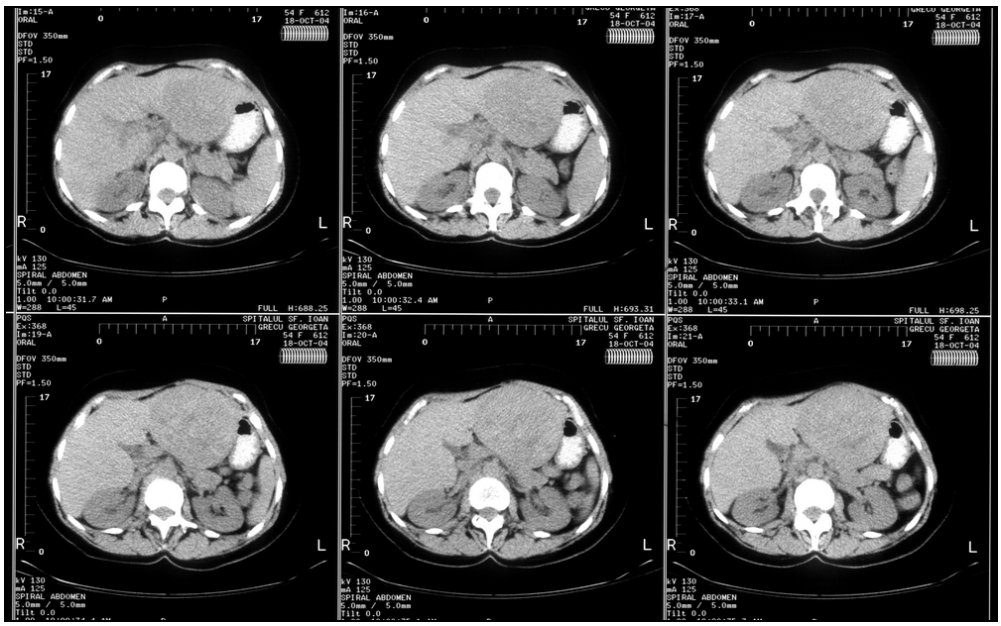


Figura 51.122. Adenom hepatocelular de hemificat stâng hepatic – secvențe computer tomografice.

La examenul prin rezonanță magnetică adenoamele apar cu semnal crescut in T1 datorită conținutului crescut de lipide şi glicogen. Prezența unui semnal crescut în T2 şi accentuarea captării după administrarea de substanță de contrast este sugestivă pentru diagnostic [2, 3].

Angiografic, adenoamele apar ca zone hipervasculare cu flux centripet şi vascularizație arterială periferică anormală, aspecte la care se asociază şi prezența peliozei hepatice [2, 3, 17].

În practică, tabloul clinic obişnuit este cel al unui paciente ce foloseşte în mod obişnuit

medicația contraceptivă orală şi la care se decelează o tumoră benignă hepatică.

Monitorizarea clinică şi imagistică asociată cu oprirea administrării contraceptivelor orale este modalitatea terapeutică obişnuită, tratamentul chirurgical impunându-se numai în situații în care, în timp, se constată creşterea diametrului tumoral [3–6].

Indicația chirurgicală certă o au adenoamele peste 10 cm., cu risc crescut de ruptură spontană şi posibilitatea (evident foarte rară) de malignizare, tratamentul chirurgical fiind reprezentat fie de *enucleere* fie de către *rezecția hepatică* [7–9].

Dacă leziunile sunt multiple, sau dacă riscul unei eventuale intervenții chirurgicale este mare, *embolizarea arterială* poate fi o opțiune terapeutică [8].

În cazul pacientelor care se prezintă cu durere abdominală severă, şoc sau hemoragie activă, se impune intervenția radiologică de urgență în care *embolizarea arterială* este indicată ca etapă premergătoare actului chirurgical. În situații limită *ligatura arterei hepatice* este o soluție, fiind contraindicată rezecția hepatică, scopul intervenției fiind stabilizarea pacientei în vederea unui tratament chirurgical ulterior [7–9].

Recidiva după rezecție este rară dacă este suprimată administrarea de anticoncepționale orale. Pacientele cu adenoame care vor sa devină mame, având în vedere mortalitatea ridicată secundară rupturii spontane, pot beneficia în principiu de operație (enucleere sau rezecție), alte alternative fiind: *embolizarea arterială, crioablația sau ablația cu radiofrecvență* [3, 7–9].

HIPERPLAZIA NODULARĂ FOCALĂ

Hiperplazia nodulară focală (HNF) deşi are o incidență medie scăzută, este a doua ca importanță (după hemangiomul hepatic) în grupul tumorilor hepatice benigne (constituie aproximativ 8% din totalul tumorilor hepatice descoperite la autopsie) [5,18,19].

Este întâlnită în special la sexul feminin în perioada reproductivă; mai puțin de 20 % dintre cazuri sunt depistate la copii (2% dintre tumorile întâlnite în această perioadă) [3, 18]. Prevalența sexului feminin ar putea fi explicată, ca şi în cazul adenomului, prin asocierea unui nivel plasmatic crescut al estrogenilor, dar nu a fost dovedită o relație sigură cauză-efect [1, 3, 20].

Etiologia este necunoscută. O posibilă ipoteză ar fi prezența unor malformații vasculare preexistente ce determină un flux vascular anormal turbulent, cu distrugerea secundară a trombocitelor, tromboze arteriale şi în final eliberarea de factori de creştere tumorală de la nivel plachetar, factori ce ar stimula hiperplazia hepatocitară [11, 21].

Macroscopic, HNF apare ca o leziune nodulară solitară cu diametru de 3–5 cm, bine circumscrisă, de culoare roşu-palid sau maro şi în 20% din cazuri pediculată [3].

Microscopic, se remarcă noduli de hepatocite hipertrofiate bogate în glicogen şi lipide, dispuse în 2–3 straturi celulare, noduli ce sunt separați prin septuri fibroase care converg într-o cicatrice centrală stelată (semn patognomonic) ce conține vase sangvine cu peretele îngroşat. HNF este net delimitată de parenchimul înconjurător dar nu prezintă o capsulă netă, fiind mai mult un proces regenerativ decât unul neoplazic (se aseamănă din acest punct de vedere cu ciroza hepatica, dar în cazul HNF leziunile sunt înconjurate de parenchim normal histologic). Prezența cicatricii centrale are importanță nu numai în stabilirea diagnosticului pozitiv ci şi în cel diferențial pentru că şi carcinomul hepatocelular fibrolamelar prezintă cicatrice centrală şi apare, de regulă, la adulții tineri [1, 3, 5].

Spre deosebire de adenomul hepatocelular, în HNF se întâlneşte şi hiperplazia epitelială canaliculară biliară şi a celulelor Kupffer (care vor capta sulful coloidal marcat radioactiv) [2,3].

Ecografic, HNF apare ca o leziune hiper- sau izoecogenă, bine delimitată de parenchimul adiacent care are aspect normal. Deşi cicatricea centrală este un semn obişnuit al HNF, nu poate fi observată întotdeauna ecografic. Ecografia Doppler evidențiază hipervascularizație cu vase ce radiază periferic de la nivelul arterei centrale [18,19].

Tomografia computerizată arată în cazul HNF zonă hipo- sau izodensă. Substanța de contrast

este captată variabil dar intensitatea creşte în faza arterială şi portală precoce, devenind izodensă în faza portală tardivă. Cu excepţia cicatricii centrale care rămâne hipodensă, captarea tumorală este uniformă şi rapidă pentru toate cele trei faze, ceea ce distinge HNF de hemangioamele cavernomatoase, unde captarea este centripetă şi mult mai lentă [18, 19].

Rezonanţa magnetică nucleară este cea mai sensibilă investigaţie şi decelează semnal scăzut în T1 şi creşterea semnalului în T2 (fig. 51.122) [18, 19].

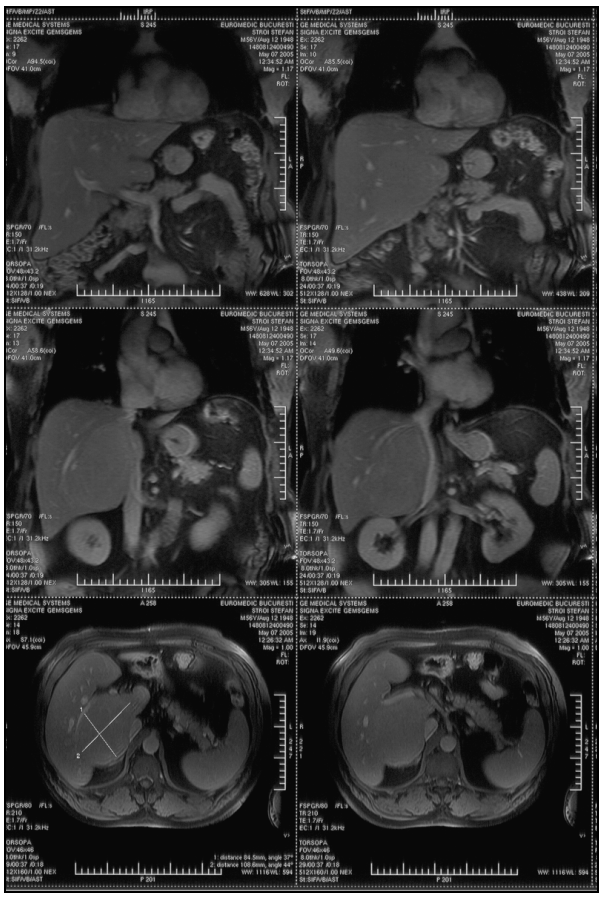


Figura 51.122. Hiperplazie nodulară focală localizată la nivelul hemificatului drept – examen de rezonanţă magnetică – secţiune sagitală şi transversală.

Angiografic, HNF este hipervasculară, cu vascularizaţie arterială centrifugă cu aspectul caracteristic de „spiţe de roată" (*spoke-wheel*) [3].

Scintigrafia cu sulf coloidal marcat cu Tc99 confirmă prezenţa celulelor Kupffer care captează trasorul [3].

Biopsia percutanată e necesară numai în cazul unui diagnostic incert şi în cazul în care rezultatul histopatologic ar modifica planul terapeutic [18, 19].

În cazul pacienţilor asimptomatici este importantă stabilirea diagnosticului pe baza criteriilor imagistice. În cazul leziunilor atipice care nu respectă semiologia imagistică, sau a celor al căror diagnostic radiologic este incert, *biopsia hepatică ghidată imagistic* poate stabili diagnosticul [15, 17, 20–23].

Indicaţia chirurgicală este dată de către simptomatologie şi/sau de imposibilitatea de a exclude o tumoră malignă, tratamentul chirurgical fiind reprezentat de *enucleere sau rezecţie hepatică* (fig. 51.123) [3, 15, 22, 23].

Figura 51.123. Hiperplazie nodulară focală – piesă de enucleere hepatică – se observă central dispoziţia caracteristică a cicatricei stelate.

În cazul foarte rar de ruptură spontană este indicată *embolizarea arterială* şi/sau rezecţia chirurgicală [3, 15].

În situaţia unui diagnostic radiologic cert şi a unei tumori asimptomatice, de diametru mic, se indică urmărirea clinică şi imagistică la 3–4 luni, intervenţia chirurgicală impunându-se numai dacă în dinamică diametrul tumoral creşte [2, 22].

HIPERPLAZIA REGENERATIVĂ NODULARĂ

Hiperplazia regenerativă nodulară (HRN) este o leziune rară cu numeroase sinonime: nodulul

noncirotic, adenomatoză miliară hepatocelulară, transformarea nodulară a ficatului etc. Termenul de HRN încă nu este larg acceptat [2, 4].

HRN poate apare la toate grupele de vârstă şi este distribuită în mod egal la ambele sexe. În Occident HRN este cauza principală de hipertensiune portală noncirotică presinusoidală. Manifestările clinice pot fi nespecifice: durere abdominală, fatigabilitate sau sunt legate de complicaţiile hipertensiunii portale: ascită, varice esofagiene. Testele funcţionale hepatice nu sunt grav perturbate, înregistrându-se doar creşteri moderate ale transaminazelor, bilirubinei şi timpului de protrombină [2,4].

HRN se poate asocia şi cu alte boli: artrita reumatoidă, sindromul Felty, poliarterita nodoasă, sindromul CREST (calcinosis cutis, fenomene tip Raynaud, hipomotilitate esofagiană, sclerodactilie, telangiectazie), endocardita bacteriană subacută, tuberculoza, diabetul zaharat, boli mieloproliferative, limfoame. De asemenea HRN poate apare după transplantul hepatic, renal şi medular, în aceste cazuri fiind incriminată terapia cu azatioprină. Comună tuturor acestor situaţii patologice este afectarea vasculară sau circulatorie, HRN considerându-se o adaptare a parenchimului hepatic la variaţiile fluxului sangvin hepatic [2, 4,17].

Stabilirea diagnosticului de HRN prin puncţie este dificilă, multe dintre cazuri fiind descoperite intraoperator sau necroptic [8, 9].

Ficatul prezintă numeroşi noduli cu diametru variabil între 0,1–1 cm., deşi au fost raportate şi situaţii cu noduli până la 10 cm.

Histologic nodulii sunt compuşi din grupuri de hepatocite dispuse în două sau mai multe straturi celulare, care distorsionează acinii şi lobulii hepatici fără a-i înlocui. Se remarcă, spre deosebire de ciroza hepatică, absenţa între noduli a benzilor de fibroză [2, 4].

Examenele imagistice confirmă hipertensiunea portală: splenomegalie, varice esofagiene, ascită şi alterări variabile ale parenchimului hepatic. Diagnosticul diferenţial cu ciroza hepatică este dificil dar caracterul hemodinamic particular al HRN (hipertensiune portală presinusoidală cu venă portă patentă, respectiv valori crescute ale presiunii portale cu valoare normală a presiunii venoase hepatice blocate) pledează pentru diagnosticul pozitiv de HRN [2, 4].

Tratamentul este dependent de gradul manifestării hipertensiunii portale: *tratament conservator* pentru scăderea hipertensiunii portale, *bandare endoscopică* a varicelor esofagiene sângerânde respectiv *şuntul porto-cav* când măsurile terapeutice de primă linie nu au dat nici un rezultat [8, 9].

CHISTADENOMUL BILIAR

Sunt tumori rare, reprezentând mai puţin de 5% din totalul chistelor biliare, iar în 85 % dintre cazuri au originea la nivelul căilor biliare intrahepatice. Prezintă aspecte histopatologice asemănătoare cu chistadenoamele pancreatice sau ovariene, ca urmare a originii comune endodermale. Această constatare explică şi aspectul stromal similar stromei ovariene depistat în unele chistadenoame biliare şi care se asociază şi cu un prognostic mai bun [1–3, 24].

Sunt întâlnite în special la femei cu incidenţa maximă în a cincea decadă. Pacientele pot prezenta durere, disconfort abdominal şi uneori chiar tumoră palpabilă. Chistadenoamele nu comunică cu arborele biliar, deşi prin dimensiunile lor pot comprima sau se pot deschide în căile biliare, determinând icter sau colangită [2, 4].

Sunt tumori chistice multiloculate, de mari dimensiuni (10–20 cm), căptuşite de un epiteliu columnar ce secretă mucus, confundate fie cu chistul hidatic sau chistul hepatic simplu. Prezenţa de structuri papilare interne sau invaginaţii poate schimba caracterul de benignitate. Atipiile celulare, hipertrofierea nucleilor şi hipercromazia lor precum şi multiplicarea straturilor peretelui indică starea de «*borderline*», pe când invazia capsulară e un factor cert de malignitate [2, 10].

Caracteristica radiologică este de tumoră chistică multiloculară cu conţinut fluid, avasculară angiografic. Nu există criterii radiologice de a diferenţia chistadenomul de chistadenocarcinom, dar neregularităţile de contur pot indica o posibilă transformare malignă. Rolul examenului imagistic este şi de a exclude o localizare primară a chistadenocarcinomului pancreatic sau ovarian [24].

Datorită riscului de malignizare, rezecția hepatică este tratamentul de elecție şi numai ocazional chistadenocarcinoamele au fost rezolvate prin transplant hepatic, cu excelente rezultate (enucleerea sau excizia parțială a chistadenomului sunt contraindicate existând riscul recurenței şi/sau dezvoltării tardive a unui chistadenocarcinom) [4, 5, 25, 26].

ADENOAMELE BILIARE ŞI MICROHAMARTOAMELE (COMPLEXELE VON MEYENBURG)

Adenoamele biliare sunt tumori rare asociate de cele mai multe ori cu o componentă hamartomatoasă caracterizată prin apariția a numeroşi canaliculi biliari separați de țesut conjunctiv [2, 3].

Apar ca descoperiri incidentale în cursul laparotomiilor ca nodulii unici, bine delimitați, cu dispoziție în peste 90% din cazuri subcapsulară [2].

Microhamartoamele sau complexele von Meyenburg sunt leziuni multiple, de mici dimensiuni, alcătuite din canaliculele dilatate, angulate, înconjurate de stromă fibroasă, dispuse în vecinătatea spațiilor portale. De regulă sunt asimptomatice dar, pot determina hipertensiune portală similară fibrozei congenitale hepatice. Rareori se pot maligniza determinând apariția unui colangiocarcinom [2, 3].

HEMANGIOAMELE

Este cea mai frecventă tumoră benignă hepatica cu o incidență de 1–20% în populație, şi o uşoară prevalență în cazul sexului feminin. Deşi apar la orice vârstă, de obicei sunt întâlnite în decadele trei, patru, sau cinci. Cele mai multe hemangioame îşi mențin dimensiunile şi numai ocazional pot creşte (în cursul sarcinii) sau descreşte (în cursul tratamentului cu steroizi) [27–29].

Majoritatea hemangioamelor sunt asimptomatice şi sunt descoperite întâmplător în cursul investigațiilor de rutină [1, 27].

Durerea abdominală este legată de hemoragie, infarctizare sau compresiuni pe viscerele adiacente. Trombocitopenia secundară sechestrărilor plachetare şi hipofibrinogenemia ca urmare a depunerilor intravasculare de fibrină (sindromul Kasabach-Merritt), precum şi ruptura spontană sunt complicații rare [28, 29].

Hemangioamele pot fi singulare sau multiple, intraparenchimatoase sau pediculate cu diametrul variabil de la câțiva milimetrii până la peste 20 de cm (fig. 51.124 şi fig. 51.125). Marea majoritate sunt solitare cu diametrul de 5 cm, cu dispoziție subcapsulară, preponderent în lobul drept adiacent diviziunilor periferice al venelor hepatice [10].

Figura 51.124. Aspect intraoperator al unui hemangiom voluminos de lob hemificat drept.

Figura 51.125. Hemangiom voluminos de hemificat drept – secțiune a piesei de enucleere.

Sunt alcătuite din spații vasculare căptuşite de un singur strat endotelial, spații ce sunt separate de numeroase septuri fibroase. Prezintă o predispoziție

la tromboză cu dezvoltare secundară de fibroză, calcifieri sau chiar osificări. Hemangioamele voluminoase au o tendinţă la involuţie cu dezvoltarea de cicatrice fibroasă şi apariţia trombilor centrali. Necroza centrală e o sechelă potenţială. Rareori, obstrucţia vasculară determină scleroza totală cu formarea unui nodul fibros [2, 27].

Ecografic hemangioamele apar ca leziuni circumscrise hiperecogene cu accentuare posterioară situate de regulă subcapsular şi în imediata vecinătate a unei ramuri a venelor hepatice. Hemangioamele mari (cele mai mari de 3 cm) şi cele gigante (cele mai mari de 10 cm) pot prezenta hemoragii, calcifieri, fibroză, modificând semiologia echografică clasică [1, 29].

La examenul computer tomografic sunt de densitate scăzută deşi în prezenţa steatozei hepatice pot apărea hiperdense în comparaţie cu parenchimul adiacent. După administrarea substanţei de contrast intravenoase, există iniţial o încărcare de la periferie spre centru. Deşi hemangioamele mici se umplu complet, hemangioamele mari arată uneori zone avasculare cu cicatrice fibroasă centrală. Numai 54% din hemangioamele mari au această tendinţă de perfuzie, iar 46 % dintre hemangioame prezintă fie o umplere incompletă sau absentă, astfel încât deosebirea de tumorile maligne este dificilă. De aceea, există pericolul de a confunda metastazele hepatice cu hemangioamele atipice în cazurile unor neoplazii extrahepatice (fig. 51.126 şi fig. 51.127) [2, 29].

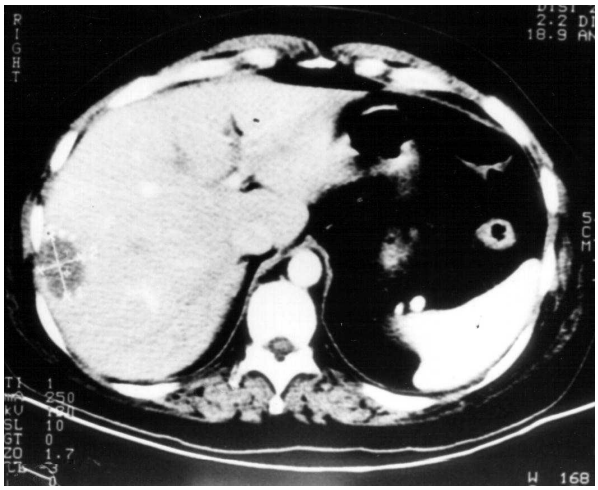


Figura 51.126. Hemangiom de hemificat drept – aspect computer tomografic – se remarcă dispoziţia tipică subcapsulară.

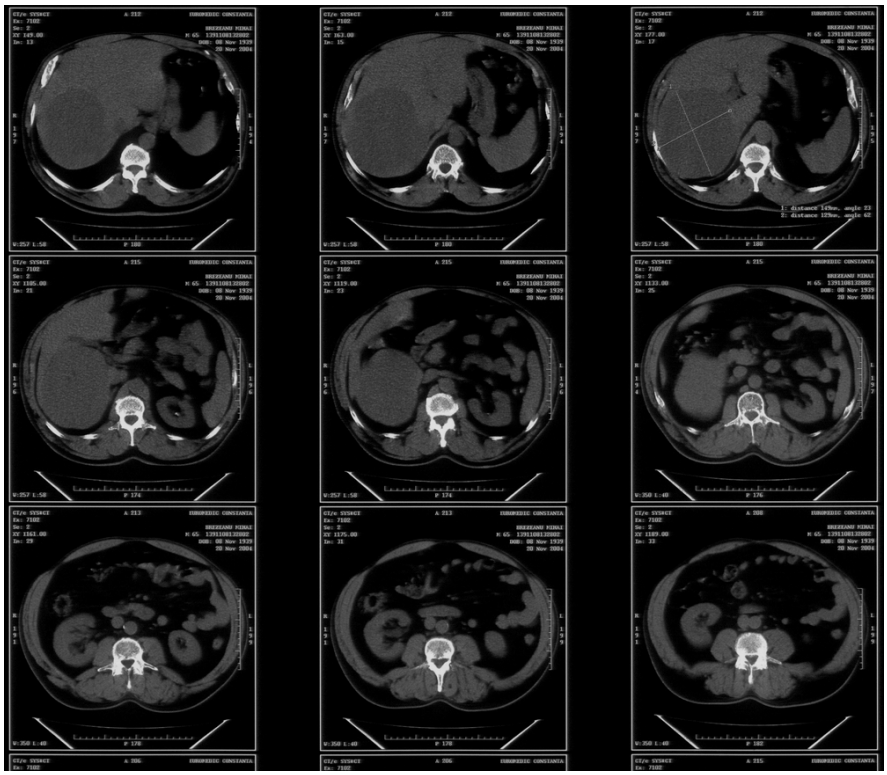


Figura 51.127. Hemangiom de lob drept hepatic – aspect computer tomografic.

În cazul rezonanței magnetice, hemangioamele prezintă semnal crescut în T2 asociat cu imagini de intensitate scăzută corespunzătoare zonelor de fibroză. După administrarea agentului de contrast aspectele umplerii sunt similare celor din CT, de la periferie spre centru [27].

Scintigrafia poate pune în evidență în cazul hemangioamelor mari şi gigante, eventualele compresiuni ale arborelui biliar [27].

Angiografia rezervată hemangioamelor cu umplere atipică, prezintă aspectul patognomonic cu lacuri vasculare ale substanței de contrast fără a evidenția zone de neovascularizație sau şunturi arteriovenoase [27].

În aproape toate cazurile de hemangioame asimptomatice tratamentul corespunzător este reprezentat de către simpla urmărire şi observație.

În general simptomele apar odată cu creşterea tumorală. Istoria naturală a hemangiomului arată că numai în 10 % dintre cazuri hemangioamele cresc în diametru şi în 10 % dintre situații pot descreşte. Unii autori indică efectuarea unei tomografii computerizate fie la fiecare 6 luni sau numai atunci când simptomele apar, un criteriu de indicație chirugicală fiind reprezentat de creşterea cu peste 25% a diametrului tumoral. Nu există nicio evidență clinică care să demonstreze faptul ca evoluția hemangiomului determină cu siguranță ruptura spontană. Mărimea hemangiomului nu este prin ea însăşi o indicație chirurgicala certa [27, 30].

Tratamentul chirurgical este indicat în trei situații principale: tablou clinic sever care nu poate fi atribuit altor cauze abdominale, imposibilitatea de a stabili un diagnostic cert prin metode noninvazive şi ruptura spontană.

Simptomatologia severă apare în contexte diferite: compresii ale structurilor viscerale învecinate – biliare, gastrointestinale, vasculare –, sindrom Kasabach-Meritt [27].

În cazul tratamentului chirurgical al hemangioamelor au fost descrise de-a lungul timpului numeroase tehnici incluzând rezecția hepatică anatomică, nonanatomică precum şi ligatura de arteră hepatică.

Enucleerea rămâne tehnica de elecție, favorizată de existența unui plan avascular, adiacent unei pseudocapsule care circumscrie leziunea şi care comprimă parenchimul hepatic. Astfel, nu se sacrifică parenchim hepatic. Uneori este necesară excluderea vasculară totală, dacă hemangiomul este gigant şi localizat in vecinătatea unor vase mari. Alteori, manevra Pringle minimizează pierderile sangvine şi scade aportul de sânge la nivelul leziunii, facilitând enucleerea sa (fig. 51.128). Hemangioamele bilobare extensive asociate de teste funcționale hepatice alterate necesită transplantul hepatic ortotopic. Există situații în care nu poate fi exclusă o altă neoplazie şi atunci laparoscopia sau laparotomia exploratorie îşi au indicația, asociate cu ecografia intraoperatorie. În final biopsia hepatică excizională stabileşte diagnosticul [31–37].

Fig. 51.128. Aspect intraoperator după enucleerea unui hemangiom de lob caudat.

Ruptura spontană este extrem de rară, tratamentul chirurgical profilactic nefiind indicat. Asocierea bruscă a durerii abdominale, a hipotensiunii, a şocului determină intervenția de urgență. La pacienții cu risc precum şi la cei instabili hemodinamic se poate prefigura actul chirurgical prin embolizare arterială radiologică prin care se asigură o hemostază temporară, urmată de reechilibrarea pacientului şi pregătirea actului chirurgical. Tromboza portală, fistula arteriovenoasă, icterul, sau insuficiența hepatică reprezintă contraindicații ale embolizării transarteriale [35–37].

HEMANGIOENDOTELIOMUL INFANTIL

Este cea mai frecventă tumoră mezenchimală hepatică. Se poate manifesta singular sau în

contextul unei patologii mezenchimale generalizate care asociază şi alte localizări: cutanată în peste 50% din cazuri, şi mult mai rar la nivelul tractului gastro-intestinal, traheei, plămânilor, sistemului nervos central [2].

Complicaţiile includ insuficienţa cardiacă secundară şunturilor arteriovenoase, ruptura spontană, coagulopatia de consum, anemia, trombocitopenia şi icterul hemolitic [2, 27].

Hemangioendoteliomul infantil poate fi solitar sau multicentric, cu diametrul variabil între câţiva milimetrii şi 15 cm. Sunt bine delimitate dar nu prezintă o capsulă propriu-zisă [2].

Din punct de vedere histologic este alcătuit din anastomoze vasculare căptuşite fie de câte un singur strat endotelial (tip 1) sau de mai multe straturi (tip 2) cu un caracter infiltrativ ceea ce îl deosebeşte de hemangiomiul cavernos. Celulele endoteliale sunt benigne şi prezintă câteva mitoze. Hematopoieza extramedulară este un semn des întâlnit [2].

Examenele imagistice vor evidenţia gradul arterializării şi şunturile arteriovenoase intratumorale, ceea ce din punct de vedere clinic determină un status hiperdinamic, dilataţia venelor hepatice şi insuficienţa cardiacă cu cardiomegalie [2].

Tratamentul hemangioendoteliomului infantil este dependent de severitatea tabloului clinic [38,39].

Insuficienţa cardiacă este tratată cu digoxină şi diuretice, unele centre înregistrând rezultate promiţătoare cu steroizi, interferon, sau radioterapie externă [2].

Tratamentul chirurgical este indicat în cazul hemoragiei intraperitoneale dar asocierea insuficienţei cardiace refractare la tratament face dificilă orice tip de intervenţie [38, 39].

Eficace s-au dovedit a fi ligatura de arteră hepatică, embolizarea arterială, rezecţia hepatică – când leziunea e limitată la un segment sau lob – şi transplantul hepatic – în cazul în care după ligatura de arteră hepatică apare precoce o circulaţie arterială colaterală şi/sau accentuarea insuficienţei cardiace – (fig. 51.129, fig. 51.130) [38, 39].

LIMFANGIOMUL

Apare în mod obişnuit sub forma de multiplii noduli, de fapt canale limfatice dilatate cu conţinut seros sau sangvin. Este întâlnit în special la copii şi asociază afectarea organică multiplă: splenică, peritoneală, renală, gastrointestinală, osoasă [2, 38].

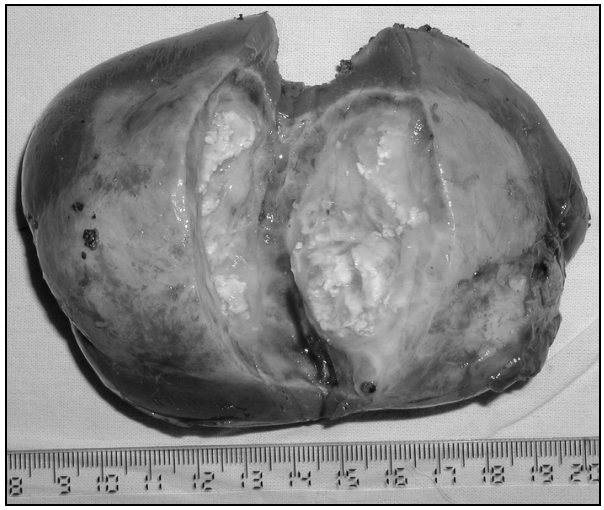


Fig. 51.129. Secţiune a unei piese de hepatectomie dreaptă reglată pentru hemangioendoteliom voluminos de hemificat drept în cazul unui pacient de un an.

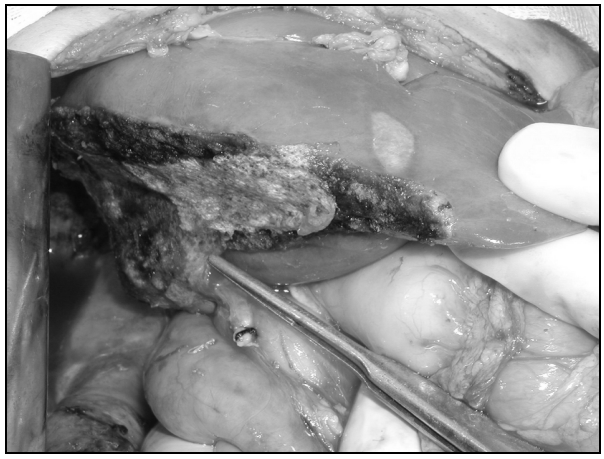


Fig. 51.130. Aspect intraoperator după hepatectomie dreaptă reglată pentru hemangioendoteliom voluminos de hemificat drept.

TUMORILE LIPOMATOASE

În general, asimptomatice sunt alcătuite fie numai din lipocite sau asociază variabil o

componentă adenomatoasă, angiomatoasă, miomatoasă, rezultând astfel: adenolipomul, mielolipomul şi angiomiolipomul [3].

Apar, de regulă, între 24 şi 70 de ani, iar 10 % din pacienţi prezintă asociat scleroză tuberoasă şi angiomiolipomatoza renală [2, 3].

Examenul imagistic este dependent de încărcarea grasă deoarece ţesutul grăsos are caracteristici speciale.

Ecografia pune în evidenţă o zona hiperecogenă cu accentuare posterioară.

Rareori (hemoragie, dureri abdominale) tratamentul este chirurgical – rezecţie hepatică sau embolizare arterială – [2, 3].

HAMARTOAMELE MEZENCHIMALE

Tumori rare la adulţi, reprezintă 8% din tumorile copilului şi a doua tumoră benignă pediatrică. Histologic sunt alcătuite dintr-un amalgam de hepatocite, ducte biliare, vase sangvine, chiste multiple (aspect de fagure de miere) dispuse într-o matrice mezenchimală fibroasă. Nivelul alfa-fetoproteinei poate fi crescut [1].

Tratamentul chirurgical este indicat având în vedere istoria naturală posibilă a acestor leziuni cu creşterea progresivă în volum şi degenerare malignă şi este reprezentat de rezecţie (chiar şi parţială) ca opţiuni alternative fiind şi transplantul hepatic în cazul leziunilor nerezecabile [1, 2].

PSEUDOTUMORA INFLAMATORIE

Este o tumoră foarte rară, cunoscută sub diverse denumiri sinonime: pseudolimfomul, histiocitomul, granulom cu celule plasmatice [5, 7].

Apare în special la pacienţii tineri cu uşoară preponderenţă pentru sexul masculin.

Tabloul clinic este dominat de infecţii repetate cu: febră, durere abdominală, greaţă, vărsături, diaree şi icter. Nu s-a incriminat nici un germene patogen sau vreun alt factor cauzator. Biologic leucocitoza si VSH-ul crescut sunt obişnuite [5, 7].

Macroscopic sunt leziuni unice sau multiple cu diametru de până la 25 cm [5].

Microscopic predomină infiltratul cronic inflamator şi o scleroză lamelară. Pot involua spontan dar prezintă şi evoluţii spre stricturi biliare şi sepsis [5].

În practică, confuziile diagnostice nu sunt rare (cu carcinomul hepatocelular, colangiocarcinomul) de aceea tratamentul chirurgical este indicat şi reprezentat de către rezecţia hepatică [5, 7].

CHISTELE SIMPLE

Chistele hepatice simple (chistul hepatic benign, chistul hepatic congenital, chistul unilocular) sunt leziuni rotunde sau ovoide cu conţinut fluid serocitrin, cu diametru variabil de la câţiva milimetri până peste 20 de cm, localizate de cele mai multe ori subcapsular. Chistele mici sunt înconjurate de parenchim normal pe când chistele mari pot produce prin compresiune atrofia parenchimului adiacent [1, 40, 41].

Sunt malformaţii congenitale care îşi au originea în canale biliare aberante care au pierdut legătura cu arborele biliar. Prezintă un perete subţire de 1 mm, căptuşit pe interior de un strat de celule cuboidale sau cilindrice, asemănătoare celulelor epiteliului biliar [1, 40].

Aproximativ în 50 % din cazuri sunt unice. Chistele multiple sunt asociate uneori cu boala polichistică renală [1, 2].

În cele mai multe cazuri sunt asimptomatice şi sunt descoperite întâmplător. Diagnosticul pozitiv este dificil mai ales în cazul chistelor mici, care pot fi confundate cu chistul hidatic sau chistadenomul biliar şi al căror tratament chirurgical este diferit [40, 41].

Ecografia hepatică este metoda cea mai simplă de diagnostic al chistului simplu. Apar ca arii ovoide sau circulare anecogene, bine delimitate cu margine fină şi ecou posterior accentuat [2].

Rezonanţa magnetică nucleară este importantă în diagnosticul pozitiv, înregistrându-se semnal crescut în T2 [2].

Tomografia computerizată este mai puţin sensibilă decât ecografia hepatică şi rezonanţa

magnetică nucleară şi poate arăta imagini lichidiene, rotunde sau ovalare, fără septuri interne [2].

Cele mai multe chiste sunt asimptomatice şi chiar atunci când sunt de mari dimensiuni nu necesită tratament chirurgical. În unele cazuri se poate întâlni ca simptom principal durerea în hipocondrul drept (legată probabil de creşterea rapidă a volumului chistului sau de hemoragia intrachistică) [7, 42].

Tratamentul chirurgical este reprezentat de fenestrarea largă (efectuată prin laparotomie sau laparoscopie) şi drenajul cavităţii restante. Aspiraţia percutană nu este recomandată şi este urmată de refacerea rapidă a chistului. Puncţia aspirativă urmată de administrarea intrachistică de alcool pur poate fi o alternativă în special în cazul pacienţilor care nu tolerează anestezia generală [42–44].

BIBLIOGRAFIE

1. Popescu I, Ciurea S, Tumori benigne ale ficatului. În Chirurgia ficatului Popescu I. Editura Carol Davila, Bucureşti, 2004, 369-382.
2. Karani J, Benign tumors and cystic diseases of the liver. In Comprehensive clinical hepatology. O'Grady J, Lake JR, Howdle PD., Harcourt Publishers Ltd. 2000, 24.1-24.14.
3. Jarnagin WR, Fong Y, Benign liver lesions. In Current surgical therapy. Cameron JL, Harcourt Publishers Ltd. 2001, 348-354.
4. Gibbs JF, Litwin AM, Kahlenberg MS. Contemporary management of benign liver tumors Surg Clin North Am. 2004 Apr;84(2):463-80.
5. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors J Clin Gastroenterol. 2005 May-Jun;39(5):401-12.
6. Petri A, Höhn J, Wolfárd A, *et al.* Surgery of benign liver tumors: indications for treatment. Personal experience and review of the literature Magy Onkol. 2003;47(4):391-5.2004 Jan 11.
7. Vallet C, Halkic N, Gillet M. Should benign tumors of the liver be operated? Swiss Surg. 2002;8(1):25-30.
8. Ibrahim S, Chen CL, Wang SH, *et al* Liver resection for benign liver tumors: indications and outcome Am J Surg. 2007 Jan;193(1):5-9.
9. Kammula US, Buell JF, Labow DM, *et al* Surgical management of benign tumors of the liver. Int J Gastrointest Cancer. 2001;30(3):141-6.
10. Lecesne R, Drouillard J, Les tumeurs benignes hepatiques. Acta End. 1999, 29: 3: 415-417.
11. Cherqui D. Benign liver tumors J Chir (Paris). 2001 Feb;138(1):19-26.
12. Herman P, Pugliese V, Machado MA, *et al*., Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment World J Surg. 2000 Mar;24(3):372-6.
13. Ttorbenson M, Lee JH, Choti M, *et al*., Hepatic adenomas: analysis of sex steroid receptor status and the Wnt signalling pathway. Mod Pathol 2002; 15:189-196.
14. Reddy KR, Kligerman S, Levi J, *et al*., Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome Am Surg. 2001 Feb;67(2):173-8.
15. De- Carlis L, Pirotta V, Rondinara GF, *et al*., Hepatic adenoma and nodular hyperplasia: incidence of atypical findings. Am J Radiol. 1998; 170: 391-5.
16. Lepreux S, Laurent C, Blanc JF, *et al.*, The identification of small nodules in liver adenomatosis. J Hepatol 2003; 39:77-85.
17. Terkivatan T, Hussain SM, De Man RA, *et al*., Diagnosis and treatment of benign focal liver lesions Scand J Gastroenterol Suppl. 2006 May;(243):102-15.
18. Mergo PJ, Ros PR, Benign lesions of the liver. *Radiol. Clin. North. Am*., 1998, *36*, 319-31.
19. Mathieu D, Vilgrain V., Mafouza E *et al*., Benign liver tumors. MRI Clin. North., 1997, *5*, 255-61.
20. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, *et al.*, Focal nodular hyperplasia of the liver. A comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. Am J Surg Pathol 1999;23:1441-1454.
21. Shen YH, Fan J, Wu ZQ, *et al*., Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007 Feb;6(1):52-7.
22. Hwang NC, Choi MS, Lee JH, *et al*., Clinical features of surgically resected focal nodular hyperplasia of the liver Korean J Hepatol. 2004 Jun;10(2):135-41.
23. Closset J, Veys I, Peny MO, *et al*., Retrospective analysis of 29 patients surgically treated for hepatocellular adenoma or focal nodular hyperplasia Hepatogastroenterology. 2000 Sep-Oct;47(35):1382-4.
24. Goh BK, Tan YM, Cheow PC, *et al*., Cystic lesions of the pancreas: an appraisal of an aggressive resectional policy adopted at a single institution during 15 years Am J Surg. 2006 Aug;192(2):148-54.
25. Regev A, Reddy KR, Berho M, *et al*., Large cystic lesions of the liver in adults: a 15-year experience in a tertiary center J Am Coll Surg. 2001 Jul;193(1):36-45.
26. Madariaga JR, Iwatsuki S, Starzl TE, *et al*., Hepatic resection for cystic lesions of the liver Ann Surg. 1993 Nov;218(5):610-4.
27. Martin LW. Warren RS, Liver hemangioma. In Current surgical therapy. Cameron JL, Harcourt Publishers Ltd. 2001, 355-354.
28. Yoon SS, Charny CK, Fong Y, *et al*., Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma J Am Coll Surg. 2003 Sep;197(3):392-402.
29. Herman P, Costa ML, Machado MA, *et al*., Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience J Gastro-intest Surg. 2005 Jul-Aug;9(6):853-9.
30. Fioole B, Kokke M, van Hillegersberg R, *et al*., Adequate symptom relief justifies hepatic resection for benign disease BMC Surg. 2005 Apr 1;5:7.

31. Descottes B, Glineur D, Lachachi F, *et al*., Laparoscopic liver resection of benign liver tumors.Surg Endosc. 2003 Apr;17(4):668.
32. Kelly D, Emre S, Guy SR, *et al*., Resection of benign hepatic lesions with selective use of total vascular isolation J Am Coll Surg. 1996 Aug;183(2):113-6.
33. Tsai HP, Jeng LB, Lee WC, Chen MF., Clinical experience of hepatic hemangioma undergoing hepatic resection Dig Dis Sci. 2003 May;48(5):916-20.
34. Gourgiotis S, Moustafellos P, Zavos A, *et al.,* Surgical treatment of hepatic haemangiomas: a 15-year experience ANZ J Surg. 2006 Sep;76(9):792-5.
35. Lerner SM, Hiatt JR, Salamandra J, *et al*., Giant cavernous liver hemangiomas: effect of operative approach on outcome Arch Surg. 2004 Aug;139(8):818-21.
36. Demircan O, Demiryurek H, Yagmur O., Surgical approach to symptomatic giant cavernous hemangioma of the liver Hepatogastroenterology. 2005 Jan-Feb;52(61):183-6.
37. Hamaloglu E, Altun H, Ozdemir A, *et al.,* Giant liver hemangioma: therapy by enucleation or liver resection World J Surg. 2005 Jul;29(7):890-3.
38. Meyers RL, Scaife ER., Benign liver and biliary tract masses in infants and toddlers Semin Pediatr Surg. 2000 Aug;9(3):146-55.
39. Liu DC, Vogel AM, Gulec S, *et al*., Hepatectomy in children under total hepatic occlusion Am Surg. 2003 Jun;69(6):539-41.
40. Nardello O, Muggianu M, Cabras V, *et al*., Dysplastic cysts of the liver: our experience Minerva Chir. 2004 Aug;59(4):351-62.
41. Rogers TN, Woodley H, Ramsden W, *et al*., Solitary liver cysts in children: not always so simple J Pediatr Surg. 2007 Feb;42(2):333-9.
42. Tan YM, Chung A, Mack P, *et al*., Role of fenestration and resection for symptomatic solitary liver cysts ANZ J Surg. 2005 Jul;75(7):577-80.
43. Hompes D, Aerts R, Penninckx F, *et al*., Laparoscopic liver resection using radiofrequency coagulation Surg Endosc. 2007 Feb;21(2):175-80. Epub 2006 Nov 21.
44. Descottes B, Lachachi F, Durand-Fontanier S, *et al*., Laparoscopic treatment of solid and cystic tumors of the liver. Study of 33 cases Ann Chir. 2000 Dec;125(10):941-7.

H. CARCINOMUL HEPATOCELULAR

IRINEL POPESCU, MIRELA-PATRICIA SÎRBU-BOEȚI

INCIDENȚA

Reprezintă 80% din tumorile hepatice maligne primare. În lume ocupă locul cinci în incidența cancerelor, deținând locul cinci la bărbați şi locul opt la femei. Incidența carcinomului hepatocelular (CHC) în lume este de 372 000 cazuri noi anual, ceea ce reprezintă 4,6% din totalul cancerelor (6,3% la bărbați şi 2,7% la femei) [1].

CHC este endemic în Asia, unde incidența ajunge la 30 de cazuri/ 100 000 locuitori/an, fiind legat în special de incidența crescută a hepatitelor virale cu virusul hepatitic B şi C. În Europa Occidentală incidența CHC este de 2–5/100.000 locuitori/an, în Europa de Est (inclusiv România) este de 4–10/100 000 locuitori/an.

ETIOPATOGENIE

Procesul oncogen este similar dezvoltării altor cancere, caracterizându-se prin apariția unor modificări genice multiple induse de un inițiator, urmată de un proces de proliferare şi progresie indus de un promotor.

În 80–90% din cazuri CHC este grefat pe ciroză, indiferent de etiologia acesteia. CHC survine anual la 5–9% din pacienții cu ciroză. Mecanismele carcinogenezei la nivelul ficatului cirotic nu se cunosc, dar cel mai probabil par legate de regenerarea hepatocitelor şi de proliferarea celulară accentuată, care poate promova carcinogeneza produsă de factorii mutageni. Ar putea interveni şi o activitate mai redusă a enzimelor responsabile de repararea ADN-ului. Nu doar ciroza posthepatită cu virusuri, ci chiar virusurile în sine (virus hepatitic B – VHB, virus hepatitic C – VHC) sunt factori de risc pentru CHC. Astfel că CHC poate apare şi la pacienții non-cirotici, dar care prezintă infecție cu aceste virusuri. Potențialul carcinogenic al VHC este de până la 2,7 ori mai mare decât al VHB.

Ciroza secundară hemocromatozei este asociată cu un risc de peste 200 ori de apariție a CHC, iar acest risc creşte cu vârsta. Ciroza alcoolică este un factor de risc cunoscut pentru apariția CHC, mai ales când se asociază cu infecția cu VHB sau VHC.

Incidența CHC la pacienții cu ciroză autoimună, biliară sau secundară bolii Wilson este mai redusă față de cauzele de ciroză menționate anterior.

CHC poate apare şi în urma expunerii la toxine (aflatoxine), substanțe chimice (bioxid de thoriu, tetraclorura de carbon, pesticide, policlorura de vinil, arsenic anorganic) şi medicamente (metotrexat, steroizi sexuali).

Aflatoxina B1 este produsă de Aspergillus flavus, o ciupercă care contaminează alimentele. Se pare că efectul carcinogen al aflatoxinei B1 se datorează inducerii unei mutații la gena supresoare p53. În asociere cu VHB are efect cocarcinogen.

Administrarea anticoncepționalelor orale sau hormonilor androgeni ar fi incriminată în favorizarea dezvoltării CHC [2]. Riscul malignizării este însă mult inferior celui determinat de infecțiile cu VHB şi VHC. Secvența malignizării ar implica inițial formarea pe ficat sănătos a adenomului hepatic, care în timp ar suferi transformare malignă. Riscul malignizării adenoamelor hepatice este de 10%, motiv pentru care aceste leziuni sunt considerate leziuni premaligne şi trebuie sancționate terapeutic atunci când sunt diagnosticate. Atitudinea față de adenoamele hepatice este rezecția chirurgicală, care de regulă constă în enucleere (disecția într-un plan de clivaj, tumora fiind încapsulată). Modalități terapeutice alternative sporadice sunt distrucțiile cu radiofrecvență ale adenoamelor hepatice [3].

Incidența CHC creşte cu vârsta, fiind rar întâlnit la tineri, la care de regulă survine forma

fibrolamelară a acestuia. Maximul incidenței în funcție de vârsta pacienților variază de la o zonă geografică la alta, fiind decada a 3-a de viață în Africa de Sud, a 4-a în sud-estul Asiei, a 5-a în Japonia şi a 6-a în Europa occidentală şi Statele Unite. Aceste diferențe de incidență la grupe diferite de vârstă se datoresc expunerii la anumiți factori de mediu şi în special modului de transmitere a virusurilor hepatitice B şi C.

CHC este 3–8 ori mai frecvent la bărbați decât la femei.

EVOLUȚIA NATURALĂ A BOLII

Fără tratament, CHC are un timp de dublare a volumului în medie de 6 luni. S-a estimat că trebuie să treacă un timp de 1,9 luni până la 3,3 ani pentru ca CHC să ajungă de la apariție la dimensiunea de 2 cm.

Există citate în literatură cazuri de remisie spontană a nodulului de hepatocarcinom confirmat histopatologic, explicabilă prin mai multe mecanisme: 1. diminuarea perfuzării sangvine ca urmare a creşterii tumorale rapide, trombozei vasculare spontane sau sângerării gastrointestinale; 2. infecția bacteriană care stimulează producția de citokine; 3. oprirea consumului de alcool sau androgeni [4].

Prognosticul CHC este în general foarte rezervat dacă se întârzie diagnosticul şi tratamentul. Mai mulți autori au încercat determinarea matematică a prognosticului pacienților cu CHC netratat, însă nici una din aceste metode nu este uşor aplicabilă în practică. Bazat pe aceste metode de calcul, se consideră că de la momentul diagnosticării pacienții cu CHC netratabil au supraviețuire medie de 1 lună până la 1 an.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tumorile pot fi unice sau multiple.

După clasificarea lui Okuda [5], se deosebesc următoarele forme de CHC:

- forma infiltrativă se întâlneşte de regulă pe ficat normal şi se caracterizează printr-o limită imprecisă între neoplasm şi restul ficatului
- forma expansivă este asociată de regulă cu ciroza; tumorile sunt bine delimitate şi, uneori, încapsulate
- forma mixtă, expansivă şi infiltrativă caracterizează formele avansate, tumora principală fiind de tip expansiv, cu focare infiltrative în afara capsulei şi/sau metastaze în restul parenchimului hepatic
- forma difuză se întâlneşte aproape exclusiv pe ficat cirotic şi se caracterizează prin prezența de numeroşi noduli răspândiți în tot ficatul, de dimensiuni mici (sub 1 cm), fără să fuzioneze unul cu altul.

Dintre formele macroscopice prognosticul cel mai bun îl au formele nodulare, încapsulate.

Microscopic tumorile sunt alcătuite din celule cu aspect asemănător hepatocitelor; în formele slab diferențiate pot fi identificate celule multinucleate sau celule gigante cu aspect bizar. CHC este o tumoră foarte vascularizată, predominant arterial.

O variantă histologică cu prognostic mai bun este aşa-numitul carcinom hepatocelular fibrolamelar.

Căile de expansiune şi diseminare ale CHC, ca şi ale altor tipuri de cancere hepatice, sunt:

1. Creşterea centrifugală, cu compresiunea țesutului hepatic adiacent
2. Extensia parasinusoidă prin spațiile parasinusoidale sau prin sinusoide
3. Diseminarea venoasă fie anterograd, în sistemul venelor hepatice şi apoi în vena cavă inferioară şi de aici la distanță, fie retrograd, în sistemul venei porte, începând cu ramurile mici, până la trunchiul principal.
4. Diseminarea limfatică, având ca rezultat adenopatia hilară şi loco-regională.
5. Invazia diafragmului se întâlneşte în cancerele cu expresie pe fața diafragmatică a ficatului şi se poate însoți de adenopatie mediastinală.

Metastazele hepatice din CHC sunt în ordinea descrescătoare a frecvenței de apariție: ganglionare, pulmonare, suprarenale, osoase şi peritoneale. S-au descris metastaze din CHC la nivelul meningelui, pancreasului, creierului şi rinichiului.

STADIALIZARE

În prezent, cea mai utilizată este stadializarea recomandată de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)/*International Union Against Cancer* (UICC), în funcţie de tumoră (T), ganglioni (N) şi metastaze (M) [6].

Tumoră primară (T)

Tx Tumoră primară necunoscută
T0 Fără tumoră
T1 Tumoră unică, mai mică sau egală cu 2 cm, fără invazie vasculară
T2 Tumoră unică, mai mică sau egală cu 2 cm, cu invazie vasculară sau tumori multiple mai mici sau egale cu 2 cm, limitate la un lob şi fără invazie vasculară
T3 Tumoră solitară mai mare de 2 cm cu invazie vasculară sau tumori multiple mai mici sau egale cu 2 cm, limitate la un lob, cu invazie vasculară sau tumori multiple, oricare dintre ele mai mare de 2 cm, limitată la un lob, cu sau fără invazie vasculară
T4 Tumori multiple în mai mult de un lob, sau tumori care invadează un ram major al venei porte sau venele hepatice

Ganglionii loco-regionali (N)

Nx Ganglioni loco-regionali neevaluaţi
N0 Fără metastaze ganglionare loco-regionale
N1 Cu metastaze ganglionare loco-regionale

Metastaze la distanţă (M)

Mx Metastaze neevaluate
M0 Fără metastaze la distanţă
M1 Cu metastaze la distanţă

În funcţie de cei trei parametri enunţaţi, se definesc următoarele stadii:

Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadiul IVa	T4	orice N	M0
Stadiul IVb	orice T	orice N	M1

Diagnosticul pozitiv al cancerului primitiv hepatic se stabileşte pe baza anamnezei, a examenului clinic, a examenelor de laborator, a explorărilor imagistice, a examenului histopatologic, prin laparoscopie şi/sau laparotomie exploratorie (tabelul 51.3).

În urma **anamnezei** se pot identifica factorii de risc pentru neoplaziile hepatice.

CLINIC

Simptomatologia în CHC depinde pe de o parte de stadiul tumorii şi pe de altă parte de starea funcţională a parenchimului hepatic non-tumoral.

În ţările unde există programe de *screening*, o mare parte din aceste tumori sunt asimptomatice clinic. În schimb, în ţările care nu practică acest *screening*, CHC sunt diagnosticate de regulă în stadii avansate.

În stadii incipiente simptomatologia clinică este de multe ori săracă şi nespecifică: dureri în hipocondrul drept cu/fără iradiere posterioară în umărul drept. În cazuri avansate, mai ales când se dezvoltă pe ficat normal, tumorile devind palpabile sau determină hepatomegalie. Este caracteristică diagnosticarea în stadii avansate a CHC fibrolamelar la pacienţi tineri, fără suferinţă hepatică anterioară, prin palparea unei formaţiuni tumorale voluminoase.

La pacienţii cu CHC cu expresie pe suprafaţa ficatului debutul poate fi acut, cu ruptură tumorală spontană (10–15% din cazuri), ceea ce se traduce clinic prin tabloul unui abdomen acut şi al unei hemoragii interne. Hemoragia poate fi autolimitată, cu apariţia ascitei hemoragice sau gravă, ducând până la şoc hemoragic. Mai este posibil debutul acut cu febră, datorată necrozei tumorale.

Debutul cu icter este de asemenea rar (2%), ca şi debutul sub forma metastazelor extrahepatice (5%). Apariţia icterului în CHC se explică prin: 1. extensia tumorii în căile biliare; 2. obstrucţia căilor biliare mari cu fragmente tumorale; 3. obstrucţia căilor biliare mari cu cheaguri sangvine, secundar hemobiliei; 4. compresia căilor biliare mari prin adenopatia tumorală hilară; 5. interesarea tumorală masivă a ficatului; 6. decompensarea funcţională a ficatului [7].

Tabelul 51.3

Diagnosticul in carcinomul hepatocelular

1. Anamneza
2. Examenul clinic
3. Teste de laborator
   a. Teste de laborator uzuale: hemoleucograma, glicemie, uree, creatinină
   b. Teste hepatice: transaminaze, fosfataza alcalină, gamaglutamiltranspeptidaza, bilirubina totală şi directă, proteine serice totale, albuminemie, fibrinogen, colesterolemie, probe de coagulare
   c. Teste funcționale hepatice: *clearance*-ul indocianinei verzi, *clearance*-ul bromsulftaleinei, *clearance*-ul galactozei, *clearance*-ul aminopirinei
   d. Markeri tumorali
      - Alfafetoproteina (AFP)
      - Des-gamma-carboxiprotrombina
      - ACE (antigenul carcinoembrionar)
      - CA 19-9
      - CA 50
   e. Markeri virali
      - AgHBs, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe (VHB)
      - anti-HCV (VHC)
      - anti-HDV (VHD)
4. Explorări imagistice
   a. Ecografie abdominală: bidimensională, Doppler
   b. Radiografie pulmonară
   c. Computer tomografie abdominală cu/fără volumetrie, toracică (în caz de examen radiologic echivoc), cerebrală
   d. Rezonanță magnetică nucleară, colangio-RM, angio-RM
   e. Arteriografie
   f. Endoscopie digestivă superioară, inferioară
   g. Investigatii radiologice ale tubului digestiv: radiografie esogastroduodenală, irigografie
   h. Radiografie osoasă (dacă se suspicionează metastaze osoase)
   i. Scintigrafie osoasă (dacă se suspicionează metastaze osoase)
   j. PET
5. Puncție-biopsie hepatică
6. Laparoscopie diagnostică
7. Laparotomie diagnostică

Odată cu creşterea tumorală survine alterarea stării generale cu astenie fizică, inapetență şi scădere ponderală.

La pacienții cu patologie hepatică preexistentă, diagnosticul clinic poate fi întârziat datorită semnelor şi simptomelor comune şi nespecifice. Este de subliniat faptul că agravarea tabloului clinic (a gradului de insuficiență hepatică) la un pacient cirotic ridică suspiciunea de malignizare.

CHC se poate însoți de diverse sindroame paraneoplazice: hipoglicemie, hipercalcemie, poliglobulie (la maxim 10% din pacienți), sindrom carcinoid, porfiria cutanea tarda, pubertate precoce, ginecomastie, feminizare, hipercolesterolemie etc.

PARACLINIC

Odată diagnosticată o tumoră hepatică, este necesar a se stabili dacă această tumoră este chistică sau solidă, dacă este benignă sau malignă. În cazul excluderii benignității, trebuie să se precizeze dacă tumora malignă este primitivă sau secundară. Excluderea caracterului metastatic al tumorii hepatice necesită căutarea unei eventuale tumori maligne primitive, aceasta presupunând explorarea clinică şi paraclinică a tubului digestiv, glandei tiroide, tractului genito-urinar şi glandei mamare.

În cazul suspiciunii de tumoră hepatică malignă primitivă, este necesară evaluarea stării generale a pacientului şi a eventualelor tare asociate, definirea caracteristicilor tumorale (număr, dimensiuni, localizare, raporturi cu structurile vecine, invazia tumorală loco-regională), evaluarea volumului şi stării funcționale a parenchimului hepatic non-tumoral, precum şi căutarea şi caracterizarea eventualelor determinări secundare.

Tabloul biologic poate evidenția grade variate de anemie, un VSH crescut şi un titru crescut al fosfatazei alcaline şi 5-nucleotidazei.

În general, AFP serică are valori sub 10 ng/ml. Valorile peste 400 ng/ml sunt diagnostice pentru CHC, dar sunt prezente numai la 1/3 din pacienți, indiferent de dimensiunea nodulului. La o altă 1/3, valorile AFP sunt între 10 şi 400 ng/ml, fapt care ridică suspiciunea de CHC şi ne obligă la investigații suplimentare imagistice şi chiar histopatologice. Trebuie ştiut că 1/3 din pacienții cu hepatită cronică activă au valori crescute ale AFP, fără a avea însă CHC. La aceşti pacienți valorile AFP se corelează însă cu activitatea histologică şi cu nivelul transaminazelor serice. Valorile crescute ale AFP se mai întâlnesc şi în alte neoplazii, precum cancerele pancreatice, gastrice sau testiculare.

Des-gama-carboxiprotrombina (testul PIVKA II) este un alt marker serologic al CHC, care nu se corelează cu nivelul AFP. Pozitivarea testului depinde şi în acest caz de dimensiunea tumorii, valoarea lui fiind superioară la dimensiuni tumorale peste 5 cm. Testul are însă o specificitate de 100%.

Pentru excluderea altor tumori hepatice maligne, se mai recomandă dozarea ACE, CA 19-9, CA 50.

Pentru diagnosticul infecţiilor hepatitice se dozează preoperator markerii virali.

Explorarea imagistică începe de regulă cu ecografia. Diagnosticul ecografic al CHC constă în evidenţierea unei formaţiuni solide hepatice şi de asemeni, în majoritatea cazurilor, a semnelor de ciroză hepatică. Aspectul CHC poate fi hipoecogen, izoecogen sau hiperecogen. Trebuie subliniat faptul că aspectul ecografic al CHC nu este tipic. CHC de mici dimensiuni tind să aibă un aspect hipoecogen, pe când cele voluminoase pot căpăta un aspect ecografic neomogen, cu zone transonice în interior, explicate prin necroze sau hemoragii centrale. Decelarea pe un ficat normal a unei formaţiuni tumorale singulare, de mari dimensiuni (10–15 cm), cu centru hipoecogen sau transonic datoriă fibrozei sau necrozei centrale şi cu calcificări în interior este sugestivă pentru varianta fibrolamelară a CHC, mai ales dacă survine la un pacient tânăr (20–30 ani). În cazul decelării unui nodul hiperecogen pe un ficat cirotic, ne punem iniţial problema unui CHC, deşi acelaşi aspect îl poate avea şi un hemangiom hepatic. Aspectul „în cocardă” este sugestiv pentru leziune malignă, fiind dat de hiperemia peritumorală vizualizată ca un halou periferic hipoecogen. Aspectul „în cocardă” este sugestiv mai ales pentru metastazele hepatice, însă incidenţa acestora la pacientul cirotic este mult mai redusă decât pe ficatul sănătos.

Decelarea trombozei portale este extrem de sugestivă pentru CHC. Apariţia trombozei portale în afara CHC pe ciroză este relativ rară. Chiar şi în absenţa vizualizării unui nodul hepatic la un pacient cirotic, prezenţa trombozei trunchiului principal sau ramurilor portale trebuie să ridice suspiciunea malignizării şi să extindă investigaţiile imagistice. Ecografia power Doppler sau Doppler color pune în evidenţă o hipervascularizaţie a formaţiunii hepatice care poate avea aspect hiperecogen, hipoecogen sau izoecogen comparativ cu parenchimul hepatic înconjurător (fig. 51.131). Ecografia Doppler poate diferenţia invazia tumorală a vaselor mari de tromboza acestora, diferenţa constând în decelarea unui obstacol care întrerupe fluxul sangvin modificând peretele vascular şi care prezintă în interior semnal Doppler de tip arteriolar.

Actualmente examinarea ecografică a fost ameliorată prin utilizarea armonicilor şi a substanţelor de contrast ecografic (exemplu, Levovist, Sonovue). Armonicile permit o mai bună delimitare şi caracterizare tisulară. Prin administrarea substanţelor de contrast este posibilă o mai bună vizualizare a pattern-ului vascular tumoral. Unii autori descriu mai multe tipuri de circulaţie sangvină caracteristice CHC: circulaţie „în coşuleţ”, „în spiţă de roată” sau prezenţa unui vas tumoral aferent [8].

Ecografia intraoperatorie, considerată iniţial o modalitate de explorare adjuvantă, a devenit actualmente obligatorie nu numai pentru caracterizarea tumorilor şi stabilirea raporturilor acestora cu elementele vasculo-biliare importante, dar şi în orientarea rezecţiilor hepatice [9]. În plus poate aduce date suplimentare, prin decelarea intraoperatorie a unei tromboze portale, nediagnosticate preoperator. Recunoscând intraoperator poziţia elementelor vasculare, chirurgul îşi poate marca linia de secţionare a parenchimului. Pentru un chirurg cu experienţă ecografică limita unui anumit teritoriu hepatic de rezecat poate fi marcată prin injectarea în ramul portal care îl deserveşte a unei substanţe colorate (albastru de metilen) [10].

Tomografia computerizată (TC) rămâne încă indicată de rutină la bolnavii la care ecografia evidenţiază tumori hepatice. Examenul trebuie efectuat neapărat cu substanţă de contrast pentru detecţia tumorilor mici (fig. 51.132). O achiziţie importantă în TC este efectuarea acestuia cu Lipiodol. Lipidolul este o substanţă uleioasă de contrast, care are avantajul de a fi reţinut cu precădere de tumoră, astfel că examinarea TC la 1–4 săptămâni de la injectarea acestuia intra-arterial are o sensibilitate mult mai ridicată de

diagnostic a CHC sub 5 cm (96% față de 82%) şi chiar sub 2 cm (93% față de 56%) [11].

TC permite diferențierea de steatoza parcelară sau de aria fără încărcare grasă („*fatty free area*") pe baza densităților tisulare.

Tomografia computerizată spirală permite obținerea unor imagini de calitate mai bună. Posibilitatea reconstrucției tridimensionale a ficatului, cu precizarea spațială a localizării şi a raporturilor vasculare ale tumorii, precum şi decelarea variantelor anatomice vasculo-biliare permit planificarea în mare detaliu a rezecției hepatice. Evaluarea volumetrică a tumorii, precum şi a parenchimului hepatic care trebuie să rămână, face posibilă decizia – am putea spune matematică – a practicării sau nu a rezecției hepatice. Volumetria hepatică presupune colaborarea cu un serviciu radiologic extrem de competent. Rezultate volumetrice pot fi obținute nu numai computer tomografic, ci şi prin rezonanță magnetică.

TC toracică este indicată în cazul decelării radiologice a unor modificări patologice toracice.

TC cerebrală este necesară pentru identificarea metastazelor cerebrale, fiind rezervată cazurilor în care simptomatologia sugerează prezența acestor leziuni.

Rezonanța magnetică (RM) are încă indicații limitate, în special datorită costurilor de trei ori mai mari ca ale computer tomografiei (fig. 51.133). În Romania RM este rezervată de regulă cazurilor la care TC nu poate tranşa diagnosticul de CHC. Există însă țări în care RM este considerată examenul paraclinic ideal pentru diagnosticul CHC. Se consideră a fi metoda de elecție pentru diferențierea carcinomului hepatocelular de leziunile benigne (hemangiom – imagine albă şi omogenă în T2, hiperplazia focală nodulară – cicatrice stelată centrală, adenomul hepatic) [12].

La pacientul cirotic diagnosticul diferențial al CHC trebuie făcut şi cu nodulii de regenerare. La examenul ecografic macronodulii de regenerare apar de regulă hipoecogeni, fără capsulă şi fără semnal Doppler, dar pot fi şi hiperecogeni. La TC nativ (fără substanță de contrast) macronodulii de regenerare au aspect izo- sau hiperdens, iar după administrarea de contrast sunt izodenşi. În schimb CHC este hipodens pe TC nativ, dar după administrarea contrastului se constată captarea rapidă de către acesta a contrastului, cu dobândirea aspectului hiperdens în timp arterial. RM rămâne însă examenul de elecție al diagnosticului diferențial între CHC şi macronodul de regenerare. În ambii timpi T1 şi T2, macronodulul de regenerare este hipointens. Dacă în T1 CHC poate avea aspect variabil, în T2 acesta este izo- sau hiperintens (mai ales când se foloseşte substanță de contrast). De regulă nodulii de regenerare nu depăşesc 2 cm, iar vascularizația acestora este predominant arterială [13].

Arteriografia este utilă punând în evidență o vascularizație crescută şi anarhică, dar este destul de rar folosită în practică, rolul acesteia fiind preluat de angio-RM, o metodă neinvazivă.

Endoscopia digestivă atât superioară, cât şi inferioară se efectuează pentru excluderea altor patologii, inclusiv a tumorilor primare cu această localizare. Excluderea unui cancer digestiv este utilă şi ca diagnostic diferențial cu metastazele hepatice, dar şi la pacienții propuşi pentru transplant hepatic. Endoscopia digestivă superioară aduce în plus date importante cu privire la sindromul de hipertensiune portală, prin decelarea prezenței şi evaluarea gradul varicelor esogastrice, precum şi a gastropatiei hipertensive. Este posibil ca prezența varicelor esogastrice să fie unica constatare paraclinică care să diagnosticheze prezența cirozei cu hipertensiune arterială.

Examenele cu substanță de contrast ale tubului digestiv pot fi efectuate în absența sau în completarea examenelor endoscopice. În ultimul timp au fost înlocuite de examinările endoscopice.

Radiografia şi scintigrafia osoasă se efectuează numai într-un context clinic sugestiv pentru determinări secundare osoase (dureri osoase, semne de compresie medulară datorată tasărilor vertebrale etc.).

Tomografia cu emisie de pozitroni fluorin-18 fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) are sensibilitate şi specificitate de 65,5% şi respectiv 33,3% în cazul CHC. Valoarea predictivă pozitivă este de 90,5%. Decelarea tumorilor hepatice nu este superioară RM. De asemenea metoda este mai costisitoare şi

în plus inferioară RM privind caracterizarea dispoziției spațiale a CHC şi raporturile acestuia cu structurile vasculare intrahepatice. În concluzie PET are un rol limitat în stadializarea şi detectarea CHC oculte [14]. În opinia unor autori, captarea de FDG ar putea fi predictivă pentru evoluția pacienților cu CHC rezecați hepatic [15].

Utilitatea puncției-biopsie hepatice rămâne controversată. Aceasta pentru că în cele mai multe cazuri, examenul clinic coroborat cu datele biologice şi cu imagistica sunt suficiente pentru un diagnostic corect. Indicațiile examenului histologic sunt: 1. pentru diagnosticul diferențial cu tumorile benigne sau nodulii de regenerare, când alte metode diagnostice sunt neconcludente; 2. pentru diagnostic histologic la cancerele inoperabile, în vederea instituirii tratamentului oncologic; 3. în vederea selecției candidaților la transplant hepatic, dacă nu se încadrează în criteriile Milano.

Diagnosticul histologic se stabileşte fie prin citologie aspirativă cu ac fin (FNAC – *fine needle aspiration citology*), fie prin biopsie cu ac. Recoltarea de material biopsic se realizează cel mai adesea sub ghidaj ecografic, dar se foloseşte şi ghidajul computer-tomografic şi RM. Pentru centrele cu experiență sensibilitatea FNAC este de cca 90%, iar specificitatea de peste 95%. Când se utilizează acele de aspirație se obține un material care este aplicat pe lamă, necesitând interpretarea unui citolog experimentat, prin identificarea la microscop a celulelor maligne. Când se utilizează ace de biopsie se obțin microfragmente tumorale care sunt fixate în formol, împarafinate, secționate, puse pe lame, colorate şi apoi citite la microscop. Dacă rezultatul citologic este negativ, se pune problema fie a practicării biopsiei tumorale, fie a supravegherii imagistice a nodulului hepatic. Rezultatul citologic fals negativ se datorește recoltării defectuoase datorită ghidajului eronat, necrozei tumorale sau dificultăților de interpretare în cazul unui CHC bine diferențiat. Puncția-biopsie hepatică nu este lipsită de riscuri: sângerări, însămânțare de celule tumorale la nivelul traiectului de puncție, dar şi la distanță. Riscurile scad dacă se folosesc ace cu diametrul sub 1 mm, dar se menține o rată a mortalității de 1:20 000 [12].

Laparoscopia diagnostică/exploratorie este o metodă ale cărei indicații se extind în prezent. Evaluarea laparoscopică a localizării, numărului leziunilor de carcinom hepatocelular, a aspectului parenchimului hepatic nontumoral, a extensiei locoregionale a tumorii (invazia organelor vecine, prezența adenopatiilor locoregionale, prezența ascitei, prezența carcinomatozei peritoneale) sunt elemente decisive în stabilirea rezecabilității şi alegerea modalității de abord (rezecție laparoscopică sau clasică). Explorarea laparoscopică este completată, ca şi în cazul laparotomiei exploratorii, de ecografia intraoperatorie. În cazul deciziei nerezecabilității, se poate recolta la vedere un fragment biopsic tumoral necesar începerii tratamentului oncologic, precum şi un fragment de parenchim hepatic nontumoral, pentru aprecierea gradului de suferință hepatică, în cazul unei infecții cunoscute cu virusuri hepatitice.

Screening-ul pentru carcinom hepatocelular este indicat la toți pacienții cunoscuți cu ciroză sau cu infecție cronică cu virus B sau/şi C. Programele de screening au debutat în anii ’70, în zonele considerate endemice pentru CHC. Rezultatele screening-ului prin folosirea ca unică examinare a nivelului seric al AFP s-au dovedit descurajante, deoarece nu diagnosticau tumorile mai mici de 5 cm. Datorită perfecționării, simplității, neinvazivității, ecografia a fost adoptată ca metodă de screening la pacienții cu risc crescut de a dezvolta CHC. Practicarea ecografiei în Japonia a condus la diagnosticarea CHC la mai mult de 1% din pacienții examinați.

Screening-ul trebuie să fie nu numai util în depistarea în stadii precoce a bolii, dar trebuie să fie şi cât mai puțin costisitor. În majoritatea țărilor dozarea AFP este mai ieftină decât examenul ecografic. În România, însă, examenul ecografic şi dozarea AFP au prețuri asemănătoare. Actualmente se recomandă *screening*-ul folosind ambele mijloace de diagnostic. Ecografia se efectuează la persoanele la risc la 3–4 luni, iar AFP se dozează la 6 luni. În acest fel se consideră că pot fi depistate precoce cca 97% dintre CHC.

Tratamentul CHC poate fi profilactic, curativ, paliativ sau simptomatic (tabelul 51.4).

Tabelul 51.4

Tratamentul carcinomului hepatocelular

1. Tratament profilactic
2. Rezecția chirurgicală
3. Transplantul hepatic
4. Ablație tumorală *in situ*
   a. Chimică: injectare intratumorală de etanol, acid acetic, ser fiziol. fierbinte
   b. Hipertermie locală (radiofrecvență, microunde, laser, ultrasunete)
   c. Hipotermie locală (crioablație)
5. Metode de realizare a ischemiei tumorale
   a. Ligatura sau embolizarea arterială selectivă
   b. Ligatura sau embolizarea portală selectivă
   c. Chimioembolizarea transarterială cu lipiodol sau etiodol
   d. Chimiolipioembolizarea
6. Chimioterapie
7. Radioterapie
8. Imunoterapie
9. Chimioimunoterapie
10. Radioimunoterapie
11. Hormonoterapie
12. Terapie genică
13. Tratament simptomatic

TRATAMENTUL PROFILACTIC AL CHC

Profilaxia CHC este realizată pe de o parte prin prevenirea infectării cu virusuri hepatitice şi pe de altă parte prin tratarea acestor infecții în cazul producerii lor. Profilaxia infectării cu virusuri hepatitice constă la ora actuală în vaccinarea împotriva virusului hepatitic B, care se preconizează a fi efectuată în zonele endemice [16]. Tratamentul infecției cu virusuri hepatitice constă în administrarea interferonului alfa, care şi-a dovedit nu numai efectul împotriva virusurilor hepatitice, dar şi de inhibare a creşterii liniilor celulare tumorale hepatice [17].

TRATAMENTUL CHC

Este decis în funcție de clasificarea TNM a CHC, de prezența cirozei şi clasificarea Child-Pugh, de prezența comorbidităților şi, într-o măsură mai redusă, de vârsta pacientului. Tratamentul actual al CHC este un tratament complex, multimodal, care rămâne încă în mare măsură centrat pe tratamentul chirurgical. Pentru pacientul cu CHC grefat pe ficat sănătos rezecția chirurgicală rămâne în prezent terapia de elecție, deoarece este singurul tratament potențial curativ dovedit până în prezent, asigură o supraviețuire de mai lungă durată comparativ cu alte terapii, asigură o calitate a vieții pacientului superioară altor metode şi se însoțeşte de o morbiditate şi mortalitate acceptabile. În schimb, pentru pacientul cu CHC grefat pe ciroză, tratamentul de elecție este transplantul hepatic, deoarece rezolvă atât boala neoplazică, cât şi ciroza pe care aceasta se grefează în cele mai multe cazuri. Totuşi, datorită numărului scăzut al donatorilor cadavru rezecția hepatică continuă să reprezinte pilonul central al tratamentului şi la pacientul cirotic cu CHC [18].

REZECȚIA HEPATICĂ

Oricând este posibil a se efectua, este indicată rezecția chirurgicală. Din păcate rata de rezecabilitate a CHC este de doar 10–20%. Pentru a creşte rezecabilitatea CHC, se poate recurge la mijloace de reconvertire (*downstaging*) a tumorii din stadii avansate în stadii de operabilitate. Aceste mijloace sunt următoarele:

1. chimioterapie neoadjuvantă locală (în artera hepatică) şi sistemică
2. ligatura sau embolizarea selectivă a arterei hepatice
3. ligatura sau embolizarea selectivă portală (fig. 51.134 a–c)
4. ablație locală *in situ*
5. iradiere.

Figura 51.131. Ecografie power Doppler. Nodul tumoral unic, voluminos, cu vascularizație bogată, de tip neoplazic – Carcinom hepatocelular grefat pe ciroză (preluat după Georgescu S.) [13].

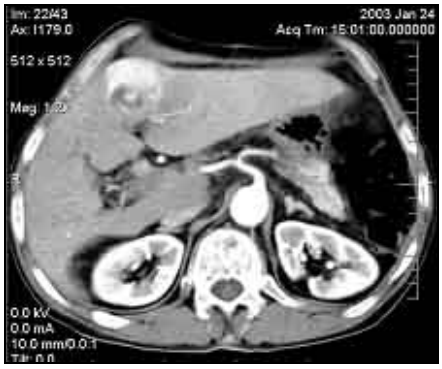


Figura 51.132. Tomografie computerizată. În segmentul IV se observă în faza arterială o leziune hipercaptantă, sugestivă de carcinom hepatocelular (preluat după Georgescu S.) [13].

Figura 51.133. Rezonanță magnetică. Secvența T1 după injectare de Gadolinium, fază arterială. În segmenul IV leziune în hipersemnal T1, în timp arterial, sugestivă de CHC (preluat după Georgescu S.) [13].

Figura 51.134a. Carcinom hepatocelular multicentric grefat pe ficat sănătos.

Figura 51.134b. Carcinom hepatocelular la acelaşi pacient, la 8 săptămâni de la ligatura de ram drept portal. Se observă diminuarea leziunilor şi hipertrofierea segmentelor II–III.

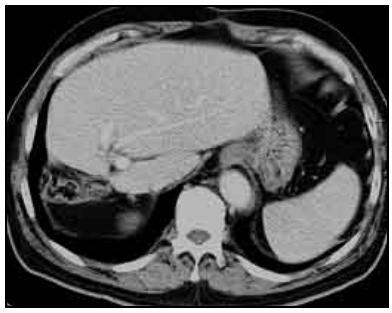


Figura 51.134c. Regenerarea segmentelor I–III la un an după hepatectomie dreaptă extinsă la segmentul IV, la acelaşi pacient.

Toate aceste mijloace de *downstaging* se încadrează în categoria terapiilor neoadjuvante, fiind urmate în cazul obținerii *downstaging*-ului de rezecție hepatică. Însă aceste terapii pot fi aplicate la pacienții cu CHC şi în scop adjuvant, posthepatectomie, pentru prevenirea recidivelor, sau paliativ, dacă rezecția hepatică nu se poate efectua. Aceste metode terapeutice urmează a fi prezentate ulterior.

Contraindicațiile chirurgiei hepatice de exereză sunt de ordin local şi sistemic:

A. *Contraindicații locale*

1. Afectarea tumorală difuză a ficatului, astfel că parenchimul restant este insuficient. Pentru a nu apare insuficiență hepatică postoperator este suficient un parenchim hepatic normal restant de 25–30% din volumul ficatului normal [19], deşi şi procente mai mici, de până la 20% au fost considerate sigure de către unii autori [20]. Cea mai exactă evaluare este raportarea volumului parenchimului hepatic restant (care urmează a rămâne după rezecție) estimat prin volumetrie computer-tomografică la volumul ficatului normal calculat. Volumul ficatului normal se poate calcula folosind o ecuație care ia în calcul suprafața corporeală a pacientului (BSA – *body surface area*):

   Volumul total al ficatului (cm^3)= –794,41 + + 1267,28 × BSA (m^2) [21, 22].
2. Invazia masivă a pedicului hepatic
3. Starea inadecvată a parenchimului hepatic restant (ciroză, chimioterapie preoperatorie). În aceste condiții volumul parenchimului hepatic restant trebuie să fie de minim 40%.
4. Extensia extrahepatică a tumorii constituie un criteriu de inoperabilitate relativ. Unii chirurgi consideră adenopatia hilară, invazia de venă

portă, de vene hepatice sau de venă cavă inferioară ca fiind criterii certe de inoperabilitate, iar alţii optează pentru rezecţii şi în asemenea cazuri, rezultatele obţinute fiind şi în aceste cazuri încurajatoare.

5. Ascită neoplazică.

Evaluarea stării parenchimului hepatic restant înaintea efectuării rezecţiei hepatice necesită câteva comentarii extrem de importante. Problema pe care trebuie să şi-o pună chirurgul hepatic înainte de a efectua rezecţia pe un ficat nontumoral afectat este dacă parenchimul restant dispune de rezerva funcţională suficientă astfel încât să nu apară postoperator insuficienţă hepatică acută fulminantă. Chiar dacă din punct de vedere cantitativ parenchimul hepatic restant poate fi relativ exact aproximat preoperator prin aceleaşi modalităţi imagistice ca cele diagnostice, aprecierea capacităţii funcţionale hepatice necesită însă efectuarea unor teste speciale. Acestea sunt cunoscute sub denumirea de teste funcţionale hepatice cantitative şi au o valoare predictivă superioară clasificării Child-Pugh în selectarea pacienţilor pentru rezecţie hepatică. Dintre aceste teste fac parte: testul verde-indocianin, testul respirator cu galactoză, testul respirator cu aminopirină, testul BSP, testul de clearance la cafeină, antipirină sau sorbitol şi testul de metabolizare a lidocainei. Pe plan mondial testul verde-indocianin a câştigat o mare recunoaştere a necesităţii efectuării preoperator la pacienţii cunoscuţi cu suferinţă hepatică. Autorii japonezi au integrat testul verde-indocianin într-un algoritm de decizie a tipului de rezecţie hepatică. Verdele-indocianin este o substanţă non-toxică, care este îndepărtată din circulaţie exclusiv de către hepatocite, fără a fi conjugată sau excretată în bilă. Se injectează i.v. 0,5 mg/kg corp, iar apoi se prelevează sânge la 5 şi 15 min de la injectare. La pacientul normal, concentraţia sangvină a verdelui-indocianin la 15 min este mai mică de 10% din cantitatea iniţială. La valori ale ICG R_{15} < 10% se poate practica hepatectomie dreaptă, la valori de 10–19% se poate practica hepatecomie stângă, la valori de 20–29% – segmentectomie, iar de 30% în sus – numai rezecţii limitate (subsegmentectomie, rezecţie atipică, enucleere) (fig. 51.135) [23]. Există şi raportări sporadice de reuşite ale hepatectomiilor extinse pentru CHC la pacienţi cirotici. Algoritmul propus de aceşti autori ia în considerare evaluarea clinică, probele hepatice, clasificarea Child-Pugh a cirozei, testul verde-indocianin, volumetria computer tomografică şi laparoscopia exploratorie [24].

Calitatea parenchimului hepatic restant după o rezecţie majoră de ficat este un factor atât de decisiv pentru prognosticul imediat, încât unii autori au propus chiar examenul histologic obligatoriu înainte de a lua o decizie de rezecţie [25].

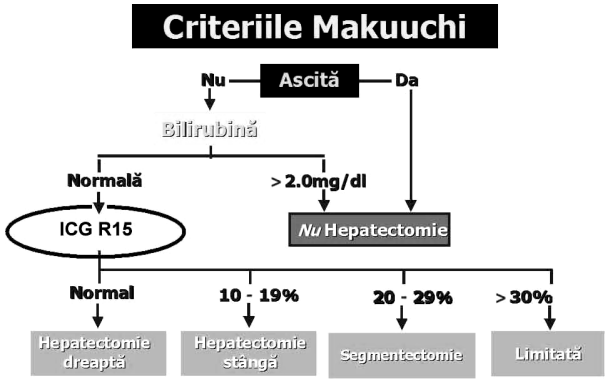


Figura 51.136. După Makuuchi M. [23].

B. *Contraindicaţii sistemice*

1. Ciroză hepatică decompensată
2. Infecţii sistemice acute
3. Prezenţa metastazelor la distanţă
4. Vârsta înaintată (se asociază cu rezultate inferioare celor obţinute la pacienţii tineri care au fost rezecaţi hepatic)
5. Tare organice majore asociate
6. Starea de nutriţie precară (factor de prognostic nefavorabil)
7. Icterul obstructiv (factor de prognostic nefavorabil, motiv pentru care unii chirurgi recomandă la pacienţii cu CHC şi icter mecanic drenajul biliar percutanat preoperator) [26].

Scopurile rezecţiei hepatice sunt:

1. Ablaţia tumorii în limite de siguranţă oncologică. O exereză cu intenţie de radicalitate (curativitate) nu trebuie să lase tumoră reziduală macroscopică sau microscopică.

Rezecția trebuie să ridice atât tumora, cât şi cel puțin 1 cm de parenchim hepatic adiacent. Unii autori consideră mai indicată rezecția unei porțiuni anatomice care respectă segmentația ficatului, invocând faptul că diseminarea intrahepatică se face de obicei pe calea sistemului port.

2. Conservarea unui volum de parenchim hepatic adecvat. Rezecția hepatică trebuie să asigure un ficat restant cu o rezervă funcțională suficientă. Volumul de parenchim hepatic restant minim necesar în cazul unui ficat sănătos este de 25–30%, iar în cazul ficatului cirotic sau după chimioterapie de 40%.
3. Practicarea intervenției chirurgicale cu menținerea stabilității hemodinamice, limitând la maxim pierderile sangvine intraoperatorii şi implicit necesarul transfuzional. Este cunoscut faptul că sângerarea intraoperatorie a constituit multă vreme şi continuă să constituie principala cauză a morbidității şi mortalității în chirurgia hepatică [13, 27]. Pe de altă parte, riscurile transfuziilor masive de sânge sunt reprezentate de transmiterea de infecții, aloimunizare, reacții posttransfuzionale, imunosupresie cu favorizarea apariției infecțiilor şi a recidivelor tumorale [28]. La disecția parenchimului hepatic hemostaza poate fi obținută prin metode aşa-zise clasice: sutura vasculară cu fire, cu clipuri sau cu stapler vascular, fire sprijinite, compresia parenchimului, meşaj, electrocauterizare. Cu scopul de a limita sângerarea la disecția parenchimului, au fost dezvoltate o serie de mijloace fizice extrem de eficiente, chiar dacă aparent consumatoare de timp: pensa cu electrocoagulare la frecvență mare (LigaSure®) bisturiul cu ultrasunete (*harmonic scalpel*), disectorul cu ultrasunete şi jet de apă (CUSA®), disector cu radiofrecvență (TissueLink®, Habib®, Surtron®) sau cu microunde (Microtaze). După practicarea rezecției hepatice, ca variante de realizare a hemostazei se înscriu hemostaticele şi aplicația de plasmă de Argon sau laser Nd-YAG. Agenții hemostatici sunt comercializați sub forma pulberilor (fibrină, Arista®), spray-urilor (Beriplast®, Tissucol® – spray-uri pe bază de fibrină şi trombină, Glubran® – butilcianoacrilat), gelurilor, bureților (TachoComb®, TachoSil®, Gelaspon®), peliculelor sau textilelor (Surgicel® – celuloză oxidată). Ca modalități de prevenire a sângerărilor crescute intraoperator, se poate recurge la manevra deja clasică de pensare a pedicului hepatic, descrisă prima dată de Pringle în 1908, precum şi la excluderea vasculară totală [29, 30]. Indiferent de modalitățile de hemostază disponibile, trebuie să avem obligatoriu asigurată o rezervă de masă eritrocitară, plasmă proaspăt congelată, precum şi concentrat trombocitar (în cazul trombocitopeniilor întâlnite la cirotic). Ca o mențiune aparte, apreciem că practicarea chirurgiei hepatice de mare performanță presupune existența în blocul operator a unui aparat de transfuzie rapidă şi chiar a unui aparat de autotransfuzie (Cell-saver®). Autotransfuzia proscrisă de unii autori în cazul rezecțiilor unor neoplazii se poate dovedi salvatoare în cazuri dificile de CHC, fără influențarea rezultatelor la distanță [31].

În funcție de planul de secțiune a parenchimului hepatic, se disting rezecții anatomice (tipice, reglate) şi rezecții non-anatomice (atipice).

În cazul rezecțiilor anatomice, teritoriul hepatic îndepărtat respectă segmentația ficatului descrisă de Couinaud. Avantajele efectuării rezecțiilor anatomice sunt limitarea pierderilor de sânge intraoperator şi evitarea necrozei parenchimului hepatic adiacent, consecutive ligaturii inadecvate a pediculilor vasculari. Aceste avantaje conduc la o rată mai redusă a morbidității. Principalul dezavantaj îl constituie sacrificarea unui volum mai mare de parenchim.

Unii autori favorizează atât în cazul ficatului noncirotic, cât şi cirotic, practicarea rezecțiilor anatomice, considerând că prin extensia tumorală pe cale portală, în jurul tumorii primare s-ar putea dezvolta noduli sateliți, care ar explica apariția recidivelor tumorale după rezecțiile atipice [32]. Rezecțiile anatomice reprezentate de bi- şi trisegmentectomii pot constitui alternative la rezecțiile hepatice extinse, având avantajul conservării a mai mult parenchim hepatic funcțional şi posibilității

de efectuare ulterioară a rezecției iterative în caz de recidivă [33].

În cazul rezecției atipice se urmăreşte extirparea tumorii şi nu anatomia hepatică. Avantajul principal al rezecției atipice este conservarea parenchimului hepatic, iar dezavantajul este interceptarea inadecvată a elementelor biliovasculare ale ficatului restant.

Opțiunea pentru un anumit tip de rezecție hepatică depinde de:

- dimensiunea tumorii. Leziunile care desființează practic un hemificat întreg impun efectuarea hemihepatectomiei.
- localizarea tumorii. Leziunile situate pe suprafața ficatului, mai ales cele la nivelul marginii anterioare, se pretează frecvent la rezecții atipice.
- numărul tumorilor. Gruparea tumorilor în acelaşi hemificat impune hemihepatectomie reglată, însă localizarea bilaterală a acestora necesită practicarea rezecțiilor atipice, în ideea conservării cât mai mult a parenchimului hepatic.
- starea parechimului hepatic. Se preferă rezecțiile atipice la pacientul cirotic, pentru conservarea a cât mai mult parenchim hepatic.
- preferința şi experiența chirurgului.

Tipurile de rezecții hepatice anatomice:

1. hemihepatectomie:
   - hemihepatectomie dreaptă (segmentele V–VIII)
   - hemihepatectomie stângă (segmentele II–IV)
2. secționectomii
   - secționectomie laterală stângă (segmentele II–III)
   - secționectomie medială stângă (segmentul IV)
   - secționectomie anterioară dreaptă (segmentele V–VIII)
   - secționectomie posterioară dreaptă (segmentele VI–VII)
3. trisecționemii
   - trisecționectomie dreaptă (segmentele IV–VIII)
   - trisecționectomie stângă (segmentele II–V şi VIII)
4. segmentectomii
5. bisegmentectomii

În cazul tumorilor voluminoase, care lasă o cantitate insuficientă de parenchim nontumoral, rezecția hepatică se poate efectua seriat, în doi timpi, în primul timp efectuându-se ligatura chirurgicală sau embolizarea ramului portal al lobului hepatic tumoral. Dacă în decurs de 2–4 săptămâni se obține hipertrofia hemificatului controlateral (nontumoral), astfel încât să avem respectat procentul parenchimului hepatic restant, se practică în timpul doi rezecția hepatică [34, 35]. Rezultate mai bune, cu conversia la rezecabilitate, se obțin după embolizarea de ram portal [36]. Hepatectomia seriată postembolizare portală se poate practica şi pe ficatul cirotic, chiar dacă unii autori au ridicat problema imposibilității de regenerare şi consecutiv absenței hipetrofierii ficatului cirotic [24, 37, 38].

Există însă şi un avantaj al ligaturii chirurgicale de ram portal. În situația decelării intraoperator de tumori hepatice în ambii lobi, dintre care cea/cele mai voluminoase într-un lob, se poate decide practicarea ligaturii de ram portal corespunzător hemificatului predominant tumoral şi rezecția chirurgicală a tumorii/tumorilor controlaterale, cu condiția localizării lor superficiale [39]. Localizarea profundă a tumorilor în hemificatul fără ligatură portală impune practicarea distrucției *in situ*, preferată fiind hipertermia prin unde de radiofrecvență. Distrucția cu radiofrecvență poate fi însă efectuată percutanat, ca şi embolizarea portală.

Rezecțiile hepatice care se adresează tumorilor hepatice de dimensiuni reduse, situate în segmentele hepatice II–VI, fără invazie a ramurilor portale sau venelor hepatice se pot practica laparoscopic [40]. Critica rezecțiilor hepatice laparoscopice este că, similar rezecțiilor colonice pentru cancer colonic, pot apare recidive la nivelul orificiilor de trocar. La pacienții cu CHC operați astfel nu s-au observat însă recidive de acest fel. Chiar şi în eventualitatea apariției acestor recidive parietoabdominale, similar cazurilor de recidive apărute la nivelul traiectului de biopsie percutanată pentru CHC, acestea pot fi rezecate, fără a influența supraviețuirea. Un risc mai real este însă reprezentat de diseminările intraperitone-

ale produse de o posibilă efracţie la manipularea tumorii hepatice. Din acest considerent este important a nu se uita importanţa extragerii piesei operatorii într-o pungă specială pentru a nu contamina ţesuturile [41].

Rezecţia hepatică laparoscopică este de regulă o hepatectomie atipică sau o bisegmentectomie II–III. Contrar presupunerilor anterioare, laparoscopia poate facilita efectuarea hepatectomiei la pacienţii cu ciroză decompensată. Această afirmaţie este susţinută de constatările binecunoscute ale disecţiei într-un câmp magnificat, cu o hemostază minuţioasă, favorizată şi de existenţa unei presiuni pozitive datorate pneumoperitoneului. Un fapt mai puţin cunoscut este acela că disecţia parcimonioasă, care nu necesită mobilizări excesive ale ficatului (secţionarea lig. falciform, coronar, rotund) previne apariţia ascitei, cauză de morbiditate importantă, de spitalizare prelungită şi chiar de deces la pacienţii cirotici rezecaţi hepatic [41].

Tromboza de venă portă se întâlneşte la 17% din pacienţii cu CHC şi reprezintă o complicaţie relativ tardivă a CHC voluminoase. Apariţia trombozei portale semnifică un prognostic infaust, deoarece în lipsa unui tratament decesul survine în medie la 4 luni. Chiar şi dacă se aplică chimioterapie sistemică sau iradiere, aceşti pacienţi nu supravieţuiesc de regulă peste un an, supravieţuirea mediană fiind de 3,8 luni [42]. Chimioembolizarea arterială este contraindicată de regulă la aceşti pacienţi, datorită riscului de producere a necrozei hepatice. La unii pacienţi s-a constatat însă că tromboza portală nu se asociază cu CHC voluminoase. Dacă tumora nu ocupă mai mult de două segmente hepatice şi dacă funcţia hepatică este bună (ficat noncirotic sau ciroză clasa Child A) se poate practica chimioembolizare arterială, fără riscul inducerii necrozei hepatice şi cu posibilitatea obţinerii dispariţiei trombului portal. Regresia trombozei portale s-a obţinut şi prin metodele de ablaţie *in situ* (injectare intratumorală percutanată de alcool etilic, distrucţie prin hipertermie). Dacă însă în cazurile de CHC complicat cu tromboză de venă portă se practică hepatectomie cu detrombozare portală, urmată de chimioembolizare arterială, supravieţuirea mediană ajunge la 3,4 ani [43]. Importanţa hepatectomiei asociate cu detrombozarea chirurgicală a venei porte constă în prevenirea sângerării din varicele esofagiene, cauză de deces la 9% din pacienţii cu tromboză portală asociată CHC, precum şi în posibilitatea practicării postoperator a chimioembolizării arteriale [44].

Tromboza de venă hepatică survine la 5% din pacienţii cu CHC şi incumbă un prognostic mai nefavorabil ca tromboza de venă portă. Prognosticul cel mai nefavorabil este dat însă de trombozarea venei cave inferioare, care de regulă semnalizează deja extensia extrahepatică a neoplaziei, fapt ce explică şi lipsa supravieţuirii la 2 ani, chiar în cazul reuşitei hepatectomiei în asociere cu detrombozarea venei cave inferioare [45].

Procedeele chirurgicale asociate rezecţiilor hepatice sunt impuse de invazia tumorală a structurilor adiacente.

Invazia venei cavei inferioare, a venelor hepatice sau a venei porte nu mai sunt considerate contraindicaţii absolute, fiind rezolvate de unele echipe chirurgicale prin procedee de rezecţie şi reconstrucţie vasculară [46].

Invazia tumorală a venei cave inferioare în funcţie de interesarea circumferinţei necesită rezecţie parcelară cu sutură longitudinală (<30% circumferinţă) sau sutură transversală (30–50% circumferinţă) sau rezecţie segmentară şi refacere cu proteză PTFE ø 20 mm (>50% circumferinţă) [47]. Abordarea venei cave inferioare poate fi realizată prin menţinerea fluxului venos, cu clampaj lateral al acesteia şi asociat cu manevra Pringle sau prin întreruperea fluxului venos prin excludere vasculară totală [48]. Pot exista însă şi situaţii care să necesite circulaţie extracorporeală cu bypass venovenos, în care rezecţia se face pe ficat *ex vivo in situ*. Tot sub circulaţie extracorporeală, în cazuri extrem de rare, se poate practica chiar hepatectomia pe ficatul *ex vivo ex situ*. Această tehnică derivă din tehnicile de transplant clasic, în care ficatul este ridicat împreună cu segmentul retrohepatic de venă cavă inferioară. Rezecţia tumorii se realizează pe „*back table*", în acest timp ficatul fiind perfuzat cu soluţie de prezervare. După terminarea hepatectomiei ficatul este autotransplantat [49].

Rezecţiile şi reconstrucţiile de vene hepatice sunt impuse de localizarea CHC la vărsarea venelor hepatice în cavă. În cazul practicării hepatectomiilor extinse pentru CHC care invadează vena hepatică controlaterală, este obligatorie rezecţia segmentară a acelei vene hepatice, urmată de reconstrucţia acesteia [50].

Invazia tumorală în diafragm, peretele abdominal, glanda suprarenală dreaptă sau alte organe necesită rezecţia acestora asociat hepatectomiei. Rezecţiile multiorgan îşi găsesc justificarea în cazul invaziei locale a carcinomului hepatocelular în varianta fibrolamelară la pacienţii tineri. La aceşti pacienţi supravieţuirea favorabilă la distanţă se obţine chiar şi în cazul rezecţiilor peritoneale impuse de existenţa carcinomatozei peritoneale [51].

Indicaţiile, extensia şi rolul limfadenectomiei la pacientul cu CHC sunt controversate. Metastazele ganglionare pot fi prezente până la 6,1% din pacienţii rezecaţi hepatic pentru CHC pe ficat sănătos [52].

Sunt pozitivi doar 1% din ggl. nesuspicionaţi clinic ca fiind metastatici. Suspiciunea clinică de metastază ganglionară este dată de mărimea şi consistenţa ganglionului [53]. Staţiile de drenaj regional în cazul tumorilor hepatice sunt: ggl. din pediculul hepatic (ggl. cistici, pericoledocieni, hilari, periportali şi periarteră hepatică proprie), ggl. adiacenţi a. hepatice comune până la originea din trunchiul celiac, ggl. retropancreatici. Limfadenectomia care se practică asociat rezecţiilor hepatice poate fi limitată la biopsie ganglionară sau poate fi extinsă la limfadenectomie în hilul hepatic sau regională.

Adepţii practicării de principiu a limfadenectomiei regionale la pacienţii rezecaţi pentru CHC pe ficat sănătos susţin că aceasta nu determină creşterea ratei morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii rezecaţi hepatic [54].

Oponenţii în schimb susţin că prezenţa metastazelor ganglionare semnifică un prognostic nefavorabil, chiar dacă s-a practicat limfadenectomia regională [55]. Singurul beneficiu al practicării de principiu a limfadenectomiei la pacienţii cu CHC pe ficat sănătos ar fi stadializarea corectă, care ar permite şi conduita terapeutică optimă posthepatectomie. În absenţa semnelor imagistice sau clinice (mărirea şi duritatea ganglionilor) de metastaze, limfadenectomia şi chiar biopsia ganglionară nu ar fi necesară. În opinia lui Grobmyer biopsia ganglionară trebuie ghidată de constatările imagistice preoperatorii şi de cele intraoperatorii [56].

Metastazele ganglionare pot fi prezente până la 8,3% din pacienţii rezecaţi hepatic pentru CHC grefat pe ciroză. Practicarea limfadenectomiei regionale la pacienţii rezecaţi pentru CHC pe ficat cirotic se însoţeşte de creşterea ratei morbidităţii, prin drenajul ascitic prelungit. Ca şi în cazul CHC pe ficat sănătos, prezenţa metastazelor ganglionare semnifică un prognostic nefavorabil, chiar dacă s-a practicat limfadenectomia regională. Limfadenectomia regională nu se recomandă la pacienţii cu CHC grefat pe ciroză. Se va practica cel mult biopsierea a 4 ganglioni pentru stadializare. Biopsia ganglionară poate avea semnificaţie terapeutică, pentru că prezenţa metastazelor ganglionare contraindică efectuarea transplantului hepatic [57].

La pacienţii cu tumori bilaterale, o alternativă terapeutică cu rezultate bune este rezecţia hepatică cu scop de citoreducţie, cunoscută ca şi *debulking*, ale cărei principii sunt derivate din tratamentul citoreducţional al cancerului ovarian. Se indică rezecţia hepatică cu scopul de a ridica tumora cea mai voluminoasă sau tumorile grupate într-un anumit lob hepatic. Leziunile restante, de dimensiuni reduse sunt distruse *in situ* fie prin procedeele de ablaţie chimică sau fizică, fie prin chimioembolizare arterială. Principiul chirurgiei reducţionale se poate aplica şi la cazuri selectate de CHC grefat pe ciroză [58].

Pentru rezecţia hepatică la cazurile cu CHC rupt şi hemoperitoneu secundar trebuie avute în vedere mai multe elemente. La aceşti pacienţi probabilitatea de hemostază spontană este redusă, putându-se realiza de regulă doar în condiţiile unui ficat non-tumoral sănătos. La pacienţii cirotici, hemostaza este împiedicată de prezenţa ascitei şi a tulburărilor de colagulare. De aceea, la pacienţii cu CHC rupt, obiectivul imediat este realizarea hemostazei. Dacă pacientul este stabil hemodinamic, atunci se poate încerca hemostaza prin

(chimio)embolizare arterială sau laparoscopic. Dacă pacientul este instabil hemodinamic, atunci este necesară laparotomia. Ca şi în cazul laparoscopiei putem utiliza agenţii hemostatici topici sau mijloacele fizice de hemostază precum electrocauterizările, radiofrecvenţa, aplicaţiile de plasmă de argon, laserul Nd-YAG. Dacă metodele se dovedesc ineficiente, cel mai indicat este meşajul perihepatic. După intervenţia chirurgicală cu scop de hemostază, mai ales dacă CHC a fost diagnosticat cu ocazia hemoragiei, se efectuează examene imagistice care să caracterizeze rezecabilitatea leziunii. Dacă CHC se dovedeşte a fi rezecabil, se intervine în al doilea timp în vederea efectuării hepatectomiei. Chiar dacă există riscul diseminărilor peritoneale prin ruptura tumorii, hepatectomia în timpul doi poate conduce la supravieţuiri acceptabile la distanţă (la 5 ani 15–21%) [59]. Dacă nu se obţine hemostaza prin metodele enunţate mai sus, dacă tumora este rezecabilă, se practică hepatectomie. Rata mortalităţii în cazul hepatectomiei iniţiale este cu mult mai mare faţă de rezecţia hepatică temporizată (până la 75% faţă de 28%) [59].

Urmărirea post-hepatectomie a pacienţilor cu CHC constă în dozarea AFP serice şi ecografie abdominală la fiecare 3 luni şi TC la fiecare 6 luni. Dacă se suspectează recidiva, unii autori recomandă efectuarea arteriografiei, care poate fi nu numai cu scop diagnostic, dar şi terapeutic (chimioembolizare arterială) [60].

Dacă există mai puţin de trei noduli este posibilă practicarea rezecţiilor iterative sau distrucţia prin alcoolizare sau hipertermie. Dacă însă sunt recurenţe multiple, atunci este indicată chimioembolizarea.

Pentru pacienţii care dezvoltă recidive tumorale hepatice, rezecţia hepatică iterativă oferă cea mai bună şansă terapeutică, cu supravieţuiri la 5 ani de până la 41% faţă de 7% dacă se adoptă alte metode terapeutice [61].

Recidivele tumorale survin la 20–64% din pacienţi în primul an după rezecţia hepatică, la 57–81% la 3 ani şi la 75–100% la 5 ani. Recurenţele intrahepatice sunt multifocale la 45–64% din pacienţi şi se asociază la 12–26% cu prezenţa altor metastaze, cele mai frecvente fiind cele pulmonare şi osoase, mai rar suprarenale. Cele mai frecvente cauze de recidivă sunt carcinogeneza sincronă nerecunoscută pre- şi intraoperator şi carcinogeneza metacronă (datorită asocierii frecvente cu ciroza). Mai sunt incriminate diseminările portale cu formarea nodulilor sateliţi nediagnosticaţi sau nediagnosticabili pre- şi intraoperator, manipularea inadecvată a tumorii intraoperator şi nerespectarea marginii de siguranţă oncologică.

Pe baza analizelor multivariate s-a constat că factorii independenţi predictivi pentru apariţia recidivelor posthepatectomie sunt: tromboza portală (cel mai important factor), marginile de rezecţie pozitive, transfuzia intraoperatorie de sânge, dimensiunea tumorii. Se asociază cu o rată crescută a recidivelor vârsta peste 50 ani, genul masculin, titrul preoperator crescut al AFP, severitatea bolii hepatice de fond (ciroza, dar şi hepatita cronică), precum şi infecţia cu VHC. Cel mai mare risc de recidive se înregistrează la pacienţii cirotici infectaţi cu VHC, care au preoperator valori ale ASAT mai mari de 2N (de două ori normalul) [62].

Pentru prevenirea recidivelor după rezecţiile hepatice rămân încă discutabile metodele terapeutice neoadjuvante şi adjuvante [13, 63].

Dintre metodele neoadjuvante o mare importanţă s-a acordat chimioembolizării preoperatorii, în ideea că necroza tumorală obţinută astfel limitează diseminarea celulelor maligne intraoperator. Contrar presupunerilor anterioare există riscul ca inducerea unei necroze incomplete să favorizeze aruncarea în circulaţie a unor celule tumorale viabile, cu favorizarea apariţiei metastazelor la distanţă. Se poate concluziona că rolul preoperator al chimioembolizării la pacienţii cu CHC rezecabil rămâne doar cel al controlului sângerării în cazul rupturii tumorale.

Terapia adjuvantă după rezecţiile hepatice pentru CHC a constituit subiectul de studiu al multor studii clinice. Totuşi nu s-a ajuns nici astăzi la un consens. Ca metode de tratament adjuvant s-au folosit chimioterapia sistemică sau regională. Se pare însă că acestea nu scad rata recidivelor şi nu cresc supravieţuirea la distanţă.

Cu scop de stopare a carcinogenezei se foloseşte acidul 20-carbon poliprenoic (denumit şi retinoid aciclic), care ar avea ca răspuns scăderea incidenţei recidivelor [64]. Studii clinice recente au confirmat diminuarea incidenţei recidivelor după administrarea de retinoid aciclic şi vitamină K2 [65].

Imunoterapia cu limfocite autologe activate in vitro cu interleukină-2 recombinată şi anticorpi la CD3, practicată în 5 cure timp de 6 luni posthepatectomie, a condus la scăderea ratei recidivelor cu 41% [66].

Rezecţiile hepatice iterative sunt posibile datorită capacităţii de regenerare a ficatului. Sunt mai dificile decât rezecţiile primare datorită în primul rând anatomiei vasculare modificate. Faţă de rezecţiile hepatice iniţiale, ecografia intraoperatorie are o mai mare utilitate în precizarea raporturilor de vecinătate ale recidivelor intrahepatice. Se pot efectua cu succes în cazuri selectate. Cel mai frecvent rezecţiile iterative sunt hepatectomii atipice [67, 68]. Hepatectomii iterative pot fi practicate cu eficienţă comparabilă cu hepatectomia primară şi la pacienţi cu CHC grefat pe ciroză Child A [13].

Morbiditatea este de cca 30%, dar poate depăşi 50% în hepatectomiile extinse [69]. Complicaţiile postrezecţie hepatică cel mai frecvent întâlnite sunt: insuficienţa hepatică, colecţiile subfrenice, fistula biliară, sângerarea de la nivelul tranşei hepatice, hemoragia digestivă superioară prin efracţia varicelor esogastrice sau din ulceraţii gastroduodenale, tromboza de venă portă.

Mortalitatea post-hepatectomie acceptată în prezent este de 5% la pacienţii fără ciroză şi de 10% la cei cu ciroză [69]. Mortalitatea postoperatorie în rezecţiile pentru CHC pe ficat normal acceptabilă este de cca 3%, putând ajunge sub 1% în unele centre, dar poate depăşi 5% după hepatectomiile extinse.

În anii ’80, mortalitatea operatorie prin hepatectomiile majore la pacienţii cirotici ajungea la 32%, dar de la jumătatea anilor ’90 mortalitatea a scăzut la 13%. În prezent, mortalitatea postoperatorie acceptată după hepatectomia la cirotic este de 10%. Sunt însă autori care practică hepatectomie extinsă având o mortalitate de 6,7%, comparabilă cu cea de 5-8% înregistrată în cazul rezecţiilor hepatice minore efectuate pentru CHC grefat pe ciroză [24].

Supravieţuirea la 5 ani a pacienţilor cu carcinom hepatocelular la care s-a practicat hepatectomie este 40–50%. La pacienţii rezecaţi hepatic, se pare că ciroza hepatică nu influenţează negativ evoluţia pe termen lung [63].

TRANSPLANTUL HEPATIC

Rata scăzută de rezecabilitate a carcinomului hepatocelular grefat frecvent pe ciroză a determinat orientarea chirurgilor spre transplantul hepatic. Dacă pentru pacientul cu CHC pe ficat sănătos rezecţia hepatică rămâne tratamentul de elecţie, pentru pacientul cu CHC grefat pe ciroză acesta este reprezentat de transplantul hepatic. Transplantul hepatic soluţionează în primul rând ciroza şi în al doilea rând carcinomul hepatocelular. Este cunoscut faptul că apariţia CHC poate fi multicentrică, datorită rolul carcinogenetic al virusurilor hepatitice B şi C. În plus este cunoscut faptul că recidivele locale după hepatectomie pentru CHC grefat pe ciroză se datorează nu neapărat nerespectării limitei de siguranţă oncologică, ci şi existenţei leziunilor satelite, ca urmare a diseminării hepatopete şi hepatofuge de-a lungul ramurilor portale.

Folosirea transplantului hepatic ca metodă de tratament în CHC pe ficat sănătos este rară datorită lipsei de donatori, posibilităţii mari de recurenţă a bolii şi supravieţuirii reduse la 5 ani. În opinia unor centre cu experienţă transplantul hepatic este indicat şi la pacienţii non-cirotici, care se prezintă cu tumori nerezecabile sau bilaterale sau cu recidive locale postrezecţie. Supravieţuirea posttransplant a pacienţilor cu CHC nerezecabile s-a dovedit a fi de numai 18–35% la 5 ani, comparativ cu supravieţuirea de 65–75% la 5 ani a pacienţilor transplantaţi pentru boală hepatică non-neoplazică [70]. Incidenţa crescută a recidivelor tumorale după transplantul hepatic se datoreşte în special terapiei imunosupresoare. S-a observat că timpul de dublare a volumului tumoral la pacienţii transplantaţi care dezvoltă recidive de CHC şi care se află sub tratament imunosupresor cu ciclosporină este de doar 26 de zile, comparativ cu

102–195 de zile la pacienţii netransplantaţi. Transplantul la pacienţii CHC pe ficat normal ar putea fi indicat pentru varianta fibrolamelară, datorită evoluţiei lente a bolii [71].

Rezultatele deloc încurajatoare după transplantul hepatic pentru CHC au determinat scăderea proporţiei de pacienţi transplantaţi pentru cancer la cca 10%.

Pe de altă parte, constatarea evoluţiei favorabile a pacienţilor transplantaţi pentru ciroză, la care CHC era descoperit întâmplător, doar pe piesa operatorie a determinat reconsiderarea criteriilor de selecţie pentru transplant a pacienţilor cu CHC grefat pe ciroză.

S-a constatat că rata recidivelor tumorale posttransplant şi supravieţuirea la distanţă a pacienţilor depind de dimensiunea, numărul tumorilor şi prezenţa invaziei vasculare macroscopice. Pentru a avea o alocare justă a ficatului recoltat de la donorii cadavru şi a nu defavoriza acei pacienţi cu ciroză fără CHC, s-au introdus criteriile de selecţie Milano, în funcţie de care se decide includerea pe lista de aşteptare a pacienţilor cu CHC grefat pe ciroză [72].

Criteriile Milano indică transplantul hepatic numai la acei pacienţi cu CHC grefat pe ciroză, la care 1. tumora este unică şi nu depăşeşte 5 cm în diametrul cel mai mare; 2. tumora este multicentrică, fiind 2 sau 3 noduli de maxim 3 cm fiecare; 3. nu există invazie vasculară macroscopică; 4. nu există extensie extrahepatică a tumorii [72].

La aceşti pacienţi se practică transplantul hepatic ortotopic, ceea ce presupune hepatectomia totală şi grefarea în locul ficatului bolnav a unui ficat recoltat fie de la cadavru, fie de la donor viu. În cazul recoltării de la donor cadavru, se poate transplanta ficatul întreg (transplant hepatic cu ficat întreg) sau un fragment al acestuia (transplant cu ficat împărţit – *split liver transplantation*) [73]. Ficatul recoltat de la donorul viu poate fi un hemificat (stâng sau drept) sau ficatul întreg al unui pacient care necesită la rândul lui transplant hepatic datorită unor defecte metabolice (hipercolesterolemie familială, amiloidoză, hiperoxalurie etc.), dar care poate fi transplantat altui pacient cu speranţă de viaţă mai redusă (transplant domino) [74–76]. În cazul grefării unui fragment de ficat, greutatea acestuia trebuie să fie de cel puţin 1% din greutatea recipientului pentru a putea asigura o funcţie hepatică adecvată [77].

Pentru prevenirea recidivelor posttransplant hepatic s-au luat în discuţie evaluarea pretransplant a CHC, modificarea regimurilor imunosupresoare, asocierea pre-, intra- şi posttransplant a altor metode terapeutice (chimioterapie, chimioembolizare arterială, iradiere, injectare percutanată de etanol, distrucţie prin hipertermie).

În ceea ce priveşte evaluarea pretransplant, există încă controverse cu privire la practicarea puncţiei-biopsie tumorale. Teama că aceasta ar determina diseminarea celulelor maligne la nivelul traiectului de puncţie şi intraperitoneal, precum şi în torentul circulator contraindică practicarea acesteia. Prevenirea însămânţării neoplazice a traiectului este posibilă prin folosirea unor ace speciale de puncţie, prevăzute cu o teacă care merge până la marginea tumorii. Diagnosticul diferenţial între un macronodul de regenerare şi CHC se bazează însă pe practicarea puncţie-biopsie.

Fără a avea confirmarea histopatologică pretransplant de CHC, există riscul de alocare a unui ficat la un pacient cirotic care prezintă un nodul hepatic de regenerare, care altfel nu ar fi avut indicaţie de transplant hepatic. Din teama de a greşi prin exces, unii autori recomandă ca orice nodul hepatic la un pacient cirotic să fie biopsiat pretransplant [78].

Depăşirea criteriilor Milano prin subevaluarea imagistică pretransplant a dimensiunilor tumorale este posibilă. S-a constat însă nemodificarea supravieţuirii posttransplant a pacienţilor cirotici la care dimensiunea CHC este mai mare decât cea admisă pentru transplant. Această constatare a condus pe de o parte la ideea existenţei şi a altor factori de prognostic a recidivei tumorale, în afară de dimensiunea CHC, prezenţa invaziei macrovasculare sau a bolii extrahepatice şi pe de altă parte la redefinirea criteriilor de selecţie pentru transplant hepatic a pacienţilor cu CHC.

Caracterizarea histologică pretransplant capătă importanţă prognostică pentru apariţia recidivelor tumorale şi pentru supravieţuirea la distanţă a

pacienţilor. La 5 ani supravieţuirea pacienţilor posttransplant este invers proporţională cu grading-ul tumoral, fiind de 97%, 67% şi respectiv 44%, dacă este G1, G2 şi respectiv G3 [79]. Mai mult, genotiparea tumorală s-a dovedit importantă în prezicerea supravieţuirii *disease-free* a pacienţilor transplantaţi [80]. Rata de pierdere a fracţiunilor alelice (FAL) este direct proporţională cu riscul de recidivă tumorală posttransplant [81].

Pacienţii cu CHC grefat pe ciroză, cu nodul solitar de diametru maxim ≤ 6,5 cm sau ≤ 3 noduli cu diametru maxim < 4,5 cm şi diametrul total al tumorilor ≤8 cm, fără invazie macrovasculară au supravieţuire după transplant hepatic de 90% şi 75,2%, la 1 şi respectiv 5 ani, comparativ cu supravieţuirea de doar 50% pentru cei care depăşesc aceste limite. Acest fapt justifică aplicarea acestor criterii de selecţie a pacienţilor cu CHC grefat pe ciroză. Acestea sunt cunoscute ca fiind criteriile UCSF (*University California*, San Francisco), după locul unde au fost aplicate prima dată [82]. Fără îndoială că depăşirea criteriilor UCSF pentru includerea pe lista de aşteptare pentru grefă recoltată de la cadavru devine lipsită de etică pentru pacienţii cu boli hepatice non-maligne, datorită deficitului de organe. Însă posibilitatea efectuării unui transplant cu ficat recoltat de la donor viu pune în discuţie depăşirea chiar şi a limitelor stabilite de *University California*, San Francisco. Întrebarea cheie este dacă se poate accepta o supravieţuire la 5 ani de doar 50% la pacienţii transplantaţi cu ficat recoltat de la donor viu. Dacă avem în vedere că supravieţuirea pacienţilor cu CHC grefat pe ciroză care refuză transplantul hepatic este de numai 3% la 3 ani, răspunsul nu poate fi decât afirmativ. Având în vedere că recoltarea unui hemificat hepatic de la donorul viu nu este lipsită de riscuri, care se pot solda – chiar dacă sporadic – cu decesul donorului, este de înţeles dezaprobarea unor autori de a extinde aceste criterii în aceste cazuri [83].

La selecţia pacienţilor cirotici cu CHC pentru transplant hepatic nu este necesară efectuarea biopsiei tumorale, dacă pacientul se încadrează în criteriile Milano. Dacă însă nu se încadrează în criteriile Milano şi nici San Francisco, atunci biopsia este obligatorie, pentru evaluarea stadializării Edmondson, a invaziei microvasculare şi chiar a FAL [84].

Ca şi în cazul rezecţiilor hepatice ce devin posibile prin *downstaging* tumoral, în unele cazuri cu tumori mai mari de 5 cm, transplantul a fost posibil după reducerea dimensiunii tumorale. Modalităţile de *downstaging* sunt, de asemenea, similare: injectare percutanată de etanol, distrucţie cu radiofrecvenţă, chimioembolizare transarterială, iradiere internă sau tratament combinat [85, 86].

Criteriile de includere în protocolul de *downstaging* în vederea includerii ulterioare pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic sunt: (1) 1 nodul > 5 cm, dar ≤ 8 cm; (2) 2–3 noduli dintre care cel puţin 1 > 3 cm, dar ≤ 5 cm şi cu diametrul însumat ≤ 8 cm; (3) 4–5 noduli toţi ≤ 3 cm, dar cu diametrul însumat ≤ 8 cm.

Dacă se obţine *dowstaging*-ul şi pacienţii se menţin în criteriile UCSF timp de 3 luni se includ pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic.

În cazul pacienţilor aflaţi pe lista de aşteptare, intervalul de la intenţie la tratament (*intention-to-treatment*) poate fi de 12 luni. În acest interval de timp, pe de o parte tumora poate creşte astfel încât să determine ieşirea pacientului din criteriile de selecţie şi deci de pe lista de aşteptare pentru transplant sau pe de altă parte evoluţia rapidă atât a cirozei, cât şi a tumorii poate să conducă la decesul pacientului. La pacienţii cu un singur nodul de CHC ≤ 3 cm riscul de a ieşi de pe lista de aşteptare după 12 luni este mult mai mic decât la pacienţi cu 2 sau 3 noduli sau cu tumori > 3 cm, la care acest risc depăşeşte 50% [87].

Pentru a stopa evoluţia tumorii şi a reuşi menţinerea pe lista de aşteptare a candidatului la transplant, se poate practica alcoolizare percutanată, distrucţie prin hipertermie, chimioembolizare arterială, iradiere, tratament combinat şi chiar rezecţie hepatică [88]. Alcoolizarea percutanată este indicată dacă tumora este mai mică de 2 cm [89]. Dacă nodulul este de 2–4 cm se poate practica distrucţie percutanată prin hipertermie, cel mai adesea cu radiofrecvenţă [90]. Dacă nodulul este mai mare de 4 cm se indică chimioembolizare [91]. Stoparea evoluţiei tumorii se poate realiza şi prin iradiere, fiind folosită în

acest sens varianta internă, prin administrare de mărgele de sticlă marcate cu Itriu^{90} [92]. Există însă autori care indică rezecția chirurgicală a tumorilor care au dimensiuni mai mari de 2 cm [93]. Comentarii privind rezecția hepatică la pacientul aflat pe lista de aşteptare pot fi făcute şi pro, şi contra. Argumentul princeps pentru efectuarea rezecției tumorilor peste 2 cm este acela că rezecția hepatică ridică segmentul respectiv, posibil purtător al unor noduli sateliți formați secundar invaziei microvasculare. Invazia microvasculară apare la 16% din CHC mai mici de 2 cm şi la 46% la cele de 3–4 cm. Efectuarea la momentul rezecției chirurgicale a biopsiei ganglionare ce se dovedeşte histopatologic a fi pozitivă este un alt argument pro, deoarece contraindică transplantul hepatic ulterior. Un alt argument ar fi acela că rezecția chirurgicală poate rămâne singurul tratament, dacă se dovedeşte a fi curativ. De aici şi părerile diferite ale autorilor de a practica transplantul hepatic ca unic tratament chirugical sau de a practica transplantul aşa-zis de salvare (*salvage liver transplantation*), numai dacă survin recidive strict locale postrezecție. Contraargumentele de a practica rezecția hepatică înaintea transplantului sunt în primul rând de ordin tehnic şi țin de creşterea morbidității şi mortalității posttransplant, ca urmare a sângerărilor crescute la liza aderențelor intraabdominale şi a creşterii timpului operator, negate însă de unii autori [94]. În al doilea rând efectuarea transplantului hepatic pentru recidivele tumorale locale, cu scop de salvare, se însoțeşte de rate mult mai reduse de supraviețuire la distanță. În plus surprinderea recidivelor poate fi tardivă, iar localizarea acestora poate să nu fie limitată strict doar la nivelul ficatului. Apariția metastazelor extrahepatice face imposibilă efectuarea transplantului, în schimb semnifică o formă agresivă de CHC, care chiar şi în cazul efectuării transplantului hepatic *ab initio*, ar determina apariția precoce a recidivelor, cu supraviețuire redusă la distanță.

Dacă se are în vedere transplantul hepatic cu ficat de la donor viu, nu mai este indicată efectuarea pretransplant a acestor metode de tratament.

În ceea ce priveşte importanța factorilor histologici nefavorabili, unii autori consideră că aceştia ar indica efectuarea din start a transplantului hepatic, pe când alții consideră lipsit de beneficiu transplantul hepatic, datorită recidivelor imediate.

Decizia practicării transplantului hepatic trebuie stabilită şi în funcție de prezența infecțiilor cu virusuri hepatitice. Evoluția posttransplant a pacienților cu CHC grefat pe ciroză cu VHB este diferită de a pacienților cu VHC. Este constatat faptul că în cazul infecției VHC recidiva virală posttransplant este aproape regula, cu reapariția cirozei la 5 ani la 25% din pacienți, dar la fel de cunoscută este şi multifocalitatea tumorală, cu risc mai mare de recidive posthepatectomie [95]. De aceea, transplantul hepatic în scop salvator se indică numai la pacienții cu ciroză VHB şi cu CHC ce întrunesc criteriile Milano, care au putut fi fost rezecați, dar la care survine recidiva. În schimb transplantul hepatic se indică *ab initio* la pacienții tineri cu ciroză VHC şi cu CHC ce întrunesc criteriile Milano. La pacienții vârstnici cu ciroză VHC beneficiile de durată ale transplantului hepatic trebuie cântărite în comparație cu riscurile imediate ale operației.

S-a constatat, de asemenea, că dacă se reuşeşte eradicarea infecției cu VHC pretransplant, recidivele tumorale nu mai survin posttransplant. Strategia de tratament antiviral pretransplant se pretează cel mai bine în cazul transplantului cu ficat recoltat programat de la donor viu [96]. Transplantul se face la pacienții cu CHC grefat pe ciroză VHC imediat ce s-a obținut negativarea virală la pacienții cu CHC grefat pe ciroză VHC [97].

METODELE DE ABLAȚIE LOCALĂ

Se adresează tumorilor care nu pot fi rezecate chirurgical. Deoarece conservă parenchimul hepatic, sunt preferate la pacienții cirotici. Se indică de regulă pentru maxim patru tumori şi nu mai mari de 3–5 cm.

Principalul avantaj este miniinvazivitatea acestor metode. Ablația se efectuează cel mai adesea percutanat sub anestezie locală sau generală. Se mai pot practica în intervenții chirurgicale clasice sau laparoscopice.

Metodele pot fi repetate în timp, se pot combina între ele şi se pot asocia altor procedee terapeutice.

Se recurge la ablaţia tumorală *in situ* în scop de *downstaging* în cazul tumorilor voluminoase sau a tumorilor multiple bilaterale, nerezecabile *d'emblée*. Dacă tumorile devin rezecabile, se practică ulterior rezecţie hepatică. În cazul CHC multicentric, ablaţia *in situ* poate fi practicată în asociere cu ligatura/embolizarea de ram portal, urmând ca în funcţie de obţinerea hipertrofiei şi de evoluţia tumorilor din hemificatul fără ligatură portală să se practice hepatectomia seriată. Prin aceast tratament seriat creşte rezecabilitatea CHC.

Tot cu scopul de creştere a rezecabilităţii, în cazul unor tumori multiple, rezecţia hepatică se poate limita numai la extirparea leziunii celei mai voluminoase sau a celor grupate într-un anumit hemificat hepatic (rezecţie de citoreducţie sau *debulking*), iar pentru tumorile controlaterale se poate aplica oricare procedeu ablativ local.

De asemenea, metodele de ablaţie prin hipotermie şi hipertermie se pot practica intraoperator imediat înaintea rezecţiei hepatice cu scopul de a steriliza marginile inadecvate sau chiar de a diseca parenchimul hepatic la nivelul unei tumori plasate pe linia de rezecţie anatomică [98].

Distrucţia prin alcoolizarea tumorilor hepatice maligne se obţine prin injectarea intratumorală percutanată, sub anestezie locală şi sub ghidaj ecografic, a unei cantităţi de până la 30 ml de alcool absolut de 96º. Alcoolul provoacă denaturarea proteinelor, deshidratarea celulară şi tromboza vasculară, rezultatul fiind necroza şi fibrozarea tumorii.

Rata de obţinere a necrozei tumorale complete este strâns dependentă de dimensiunea nodulului tratat, putând fi de 60–100%. Pentru obţinerea unei necroze complete se poate repeta injectarea de etanol. Se apreciază că tumorile sub 2 cm pot fi distruse în 2–6 şedinţe, pe câtă vreme cele de 5 cm pot necesita până la 15 injectări. Limitarea injectărilor repetate este dată de imposibilitatea difuzării uniforme în ţesut ca urmare a fibrozării acestuia. La dimensiuni ale tumorii sub 5 cm grefate pe ciroză supravieţuirea la 5 ani este similară cu cea obţinută în rezecţia hepatică: 51%. Avantajul practicării alcoolizării percutanate la aceşti pacienţi în defavoarea rezecţiei hepatice este rata minimă a complicaţiilor şi deceselor. Reacţii adverse sunt descrise la o treime din pacienţi şi constau în febră şi dureri. Complicaţiile care pot apare se datoresc injectării de etanol în căile biliare, cu producerea colangitei sau în ramurile portale, cu producerea trombozei portale. Datorită uşurinţei de practicare a alcoolizării percutanate, complicaţiilor reduse şi mortalităţii minime, metoda poate fi practicată în ambulator.

Dezavantajul alcoolizării este rata mai mare a recidivelor locale comparativ cu pacienţii rezecaţi, dacă tumora este de 3–5 cm. Însă pentru tumori sub 3 cm, supravieţuirea şi rata recidivelor sunt similare pentru cele două metode terapeutice considerate mai sus. Cu rezultate superioare, datorită difuziei tisulare mai uniforme, s-a utilizat acidul acetic injectat intratumoral [99].

O contraindicaţie relativă de efectuare a alcoolizării percutanate este prezenţa ascitei, care poate favoriza producerea hemoperitoneului. Pentru a realiza controlul vizual al locului de puncţie se poate practica alcoolizarea sub control video laparoscopic. Metoda poate fi practicată şi prin laparotomie, dacă decizia de nerezecabilitate este luată intraoperator. Localizările tumorale la nivelul domului hepatic, care nu se pretează la puncţia percutanată (datorită riscului de penetrare a cavităţii pleurale) pot fi abordate intraoperator.

Distrucţia tumorilor cu ajutorul căldurii este practicată încă din antichitate. În Papirusul Ebers datat în anul 1550 BC, care este atribuit marelui doctor egiptean Imhotep (2600 BC), tratamentul recomandat pentru tumori (umflături) era prişniţa, urmată de incizarea acesteia. Imhotep nu numai că a folosit căldura pentru a trata, dar a intuit rolul imunităţii în tratarea tumorilor [100].

Hipertermia se realizează în principal prin metode fizice: microunde, radiofrecvenţă, laser, ultrasunete. Hipertermia tumorală se poate obţine însă şi prin injectarea intratumorală de ser fiziologic sau apă distilată fierbinte. Este posibilă şi administrarea intratumorală a citostaticelor hipertermice, urmărind să se producă atât necroza prin hipertermie, cât şi efectul citostatic, cunoscut a fi potenţat de temperatura crescută la nivelul tumorii [101].

Leziunile tisulare încep să survină la peste 40º C, reversibilitatea fiind în funcţie de durata expunerii la temperaturi ridicate. La temperaturi peste 50º C

apar însă leziuni celulare ireversibile, indiferent de timpul de expunere. La temperaturi de 70–100º C se produce necroza de coagulare. La temperaturi de peste 100º C apare desicarea țesuturilor, cu eliminarea apei intra- şi extracelulare. Obținerea temperaturilor de peste 200º C determină apariția carbonizării.

Principiul producerii hipertermiei prin mijloace fizice este acelaşi indiferent de aparatul folosit. Radiațiile neionizante antrenează o agitație termică a moleculelor, care datorită frecării generează căldură. Undele de radiofrecvență au frecvența de 200–1 200 MHz, iar microundele au frecvența de 300 MHz–300 GHz. Raza luminoasă emisă de laserul Nd:YAG (neodymium: ytrium-aluminium-garnet) are lungimea de undă de 1 064 nm.

Sensibilitatea celulelor la hipertermie este aceeaşi pentru celulele tumorale şi celulele sănătoase, spre deosebire de sensibilitatea la ischemie. De aceea, căldura trebuie obținută numai la nivelul tumorii. Pentru a respecta criteriul de siguranță oncologică, ca şi în cazul rezecțiilor hepatice, volumul țesutului necrozat prin hipertermie trebuie să depăşească cu 1 cm marginile macroscopice ale tumorii. Pentru aceasta sondele de hipertermie se introduc în interiorul tumorii. Geometria sondelor folosite în hipertermia realizată prin mijloace fizice permite obținerea distrucției fie sub forma unui cilindru, fie a unei sfere/ovoid. Pornind de la sondele simple, care necesitau pentru distrucția unei tumori peste 2 cm aplicații multiple, s-a ajuns la folosirea unor sonde grupate (mănunchi de 3 ace), cu aspect de umbreluță, de pom de iarnă (*Christmas tree*) sau perfuzate închis sau deschis, care au avantajul de a produce necroza completă a unor tumori mari (de până la 7 cm) printr-o singură aplicare.

Folosirea sondelor cu răcire internă, realizată prin perfuzarea închisă sau deschisă a acestora cu ser fiziologic rece favorizează disiparea căldurii, prin împiedicarea carbonizării țesutului în jurul electrodului. Carbonizarea ar limita distrugerea completă a tumorii. Ca şi comparație poate fi dată frigerea la foc tare a unei bucăți de carne, care devine carbonizată la exterior, dar crudă în interior.

Prezența tumorilor în vecinătatea vaselor mai mari este nefavorabilă, nu datorită riscului de producere a leziunilor de perete vascular, ci datorită fluxul sangvin care „fură" căldura. De aceea, tumorile din vecinătatea vaselor mari pot să nu atingă temperaturi suficient de mari care să producă necroza lor. Pentru a împiedica acest efect al fluxului sangvin, unii autori recurg la întreruperea acestuia. Asocierea manevrei Pringle (clamparea pediculului hepatic) posibilă atât prin laparotomie, cât şi laparoscopie, ar favoriza obținerea unor rezultate superioare comparativ cu distrucția hipertermică simplă [102]. Din aceleaşi rațiuni alți autori consideră utilă efectuarea distrucției locale prin hipertermie în asociere cu chimioembolizarea arterială.

Tumorile cu localizare centrală, situate sub 1 cm distanță de placa hilară nu intră în indicațiile ablației prin hipertermie nu datorită vecinătății cu vasele mari, ci datorită riscului mare de complicații biliare, care pot să apară ca urmare a necrozei pereților căilor biliare mari [103]. Unii autori au sugerat totuşi neabandonarea metodei nici în aceste cazuri, cu condiția protejării căilor biliare prin perfuzarea acestora cu ser fiziologic rece.

Rata morbidității prin aceste metode este sub 20%, cu incidență sub 7% a complicațiilor severe, iar mortalitatea este aproape nulă (< 0,5%). Aproape invariabil postablație prin hipertermie apare sindromul *flu-like.* Ca şi complicații pot surveni hemoragia intraperitoneală, hemobilia, abcesul hepatic, insuficiența hepatică, ascita, arsurile pielii la nivelul electrodul neutru, reacția pleurală, bilomul, peritonita biliară, colecistita etc.

Distrucția prin hipotermie sau crioterapia pentru cancer a fost introdusă în 1965 de către Cooper [104]. Metoda se bazează pe obținerea unor temperaturi sub 0º C prin răcirea unei sonde introdusă în tumoră, prin vehicularea unei substanțe criogene (azot lichid sau argon). Leziunile țesuturilor încep să apară la –20º C şi devin ireversibile la temperaturi sub –40º C. Prin succesiunea rapidă a procesului de înghețare-dezghețare se formează cristale de gheață intracelular şi extracelular. Cristalele de gheață formate intracelular determină leziuni ale membranelor celulare şi consecutiv moarte

celulară. Cristalele de gheaţă formate extracelular, în interiorul venulelor, arteriolelor şi spaţiile intercelulare atrag apa din celulele neînghețate, tinzând să corecteze gradientul osmotic, fapt care conduce în perioada de încălzire pe de o parte la deshidratare celulară, iar pe de altă parte la vasodilataţie şi ruperea pereţilor vasculari, cu hipoxia tumorală şi consecutiv moartea celulelor tumorale viabile restante. În plus, se pare că prin moartea celulelor tumorale, este favorizată pătrunderea antigenelor tumorale în circuitul sangvin şi consecutiv stimularea imunităţii celulare şi umorale.

Indicaţiile criodistrucţiei sunt tumorile considerate nerezecabile datorită invaziei locale sau multiplicităţii. În funcţie de dimensiunea tumorii se practică o singură aplicaţie (tumora sub 5 cm) sau mai multe aplicaţii (tumori peste 5 cm). Datorită grosimii iniţial crescute a aplicatorilor, criodistrucţia se efectua de regulă prin laparotomie sau laparoscopie. Actualmente datorită apariţiei unor sonde mai subţiri, se poate practica criodistrucţie şi percutanat. Ghidajul poziţionării şi urmăririi distrucţiei tumorale se face ecografic, CT sau RM.

Spre deosebire de metodele de ablaţie chimică sau prin hipertermie, criodistrucţia este grevată de un procent ridicat al morbidităţii, cu complicaţii majore de până la 20% din pacienţi. Extrem de temut este sindromul de crioşoc, care ca manifestare clinică se suprapune cu sindromul de insuficienţă multiplă de organe, neînsoţit de infecţie. Acesta s-ar datora unui număr crescut de alternanţe înghețare-dezghețare. Ca efect al criodistrucţiei mai poate apare mioglobinemie, cu mioglobinurie, ce poate determina necroza tubulară renală şi instalarea insuficienţei renale acute. Mortalitatea rezultată în urma criodistrucţiei poate depăşi rata acceptată a mortalităţii din rezecţiile hepatice, putând ajunge la 7%, fapt care a determinat aplicarea limitată a acesteia la pacienţii cu CHC. În centre experimentate mortalitatea este nulă [105].

METODELE DE REALIZARE A ISCHEMIEI TUMORALE

Au drept scop reducerea diametrului tumoral (dacă tumora este de dimensiuni mari) şi chiar necroza tumorală completă (dacă tumora este de dimensiuni mici). Ischemia tumorală se poate realiza prin ocluzia arterei hepatice sau a venei porte. Ocluzia poate fi permanentă (ligatura chirurgicală sau embolizarea cu particule inerte a vasului) sau intermitentă (ocluzia cu balonaş sau embolizarea cu particule biodegradabile).

Studii recente au demonstrat ineficienţa ligaturii de arteră hepatică la pacienţii cu tumori hepatice, aceasta fiind urmată de formarea rapidă de colaterale din ramul arterial controlateral, arterele frenice şi vasele retroperitoneale. Mai mult, se asociază cu mortalitate ridicată de aproximativ 40%. Ca urmare, metoda a fost înlocuită de embolizarea percutanată a vaselor tributare tumorii.

Embolizarea transarterială se poate efectua folosind lipiodol, etiodol, particule de ivalon-polivinil, fragmente de gelaspon, particule de colagen sau microsfere de amidon. Materialul emboligen este introdus prin cateterizarea selectivă a arterei hepatice, aceasta necesitând practicarea arteriografiei.

Chimioembolizarea constă în injectarea selectivă în artera hepatică a unui citostatic şi a unui agent de ocluzie (particule sau pulbere de Gelfoam/Gelaspon, Ivalon, amidon etc.). Cei mai mulţi agenţi ocluzivi sunt biodegradabili.

Odată cu embolizarea prin agenţi nonbiodegradabili se pot folosi izotopi radioactivi, realizând cum s-ar spune radioembolizarea (cu microsfere de sticlă marcate cu Itriu^{90}).

Chimiolipiodolizarea combină administrarea intrarterială a lipiodolului cu un citostatic. Utilitatea asocierii derivă din faptul că lipiodolul se comportă ca un transportor pentru citostatic şi că are un tropism pentru endoteliul vaselor sangvine de neoformaţie de la nivelul tumorii. Lipiodolul este reţinut de parenchimul hepatic normal 7 zile, în schimb este reţinut de tumora hepatică câteva săptămâni şi chiar un an de la injectare. Lipiodolul atinge o concentraţie intratumorală de 10 ori mai mare decât în restul parenchimului hepatic. De aceea, rolul redus de embolizant ca soluţie uleioasă este potenţat de folosirea lipodolului ca transportor pentru citostatice. Concomitent cu lipiodolul sau etiodolul

(agenți radioopaci cu mare afinitate pentru țesutul tumoral) se administrează doxorubicină, fluorodeoxiuridină, mitomicină C, epirubicin sau cisplatin.

Lipiodolul poate fi de asemeni vehicul pentru transportul intratumoral de radioizotopi, precum I^{131}. Procedeul se denumeşte radiolipiodolizare.

Chimiolipioembolizarea constă în administrarea asociată de citostatic, lipiodol şi agent de ocluzie. În tumora necrozată lipidolul este reținut timp îndelungat (peste o lună), însă dacă nu se obține necroza tumorală, acesta este eliminat progresiv. Embolizarea favorizează reținerea lipiodolului şi citostaticului un timp mai îndelungat. Retenția lipiodolului la nivelul tumorii permite aprecierea eficacității chimiolipioembolizării tumorii care apare hiperdensă la controlul computer tomografic nativ efectuat la o lună de la injectare.

Indicațiile metodelor de embolizare transarterială sunt: tumora unică, cu diametrul de maxim 10 cm, tumorile multiple, care nu ocupă mai mult de 50% din ficat, tumorile simptomatice (dureroase, însoțite de sindrom paraneoplazic), tumora hepatică ruptă cu/fără hemoperitoneu. Metoda este contraindicată în infecțiile acute, tromboza de arteră hepatică, ciroza hepatică Child C, icterul obstructiv, prezența metastazelor la distanță, insuficiență hepatică, renală sau cardiacă. În ceea ce priveşte tromboza de venă portă unii autori o consideră de asemenea contraindicație de efectuare a chimioembolizării, dar alții practică şi în acest caz cu succes metoda, cu condiția să existe o funcție hepatică bună şi circulație colaterală periportală corespunzătoare [106].

Cei mai mulți pacienți (88%) dezvoltă sindrom postembolizare, cauzat fie de necroza tumorală, fie de afectarea parenchimului nontumoral. Sindromul se manifestă prin febră, dureri, vărsături, anorexie, transpirații şi creşterea testelor hepatice. La cei mai mulți pacienți simptomele dispar în mai puțin de o săptămână. Suprainfectarea necrozei tumorale poate rezulta în apariția abcesului hepatic. Administrarea de antibiotice nu previne apariția sindromului inflamator, dar previne suprainfectarea. Complicații mai grave, produse de obstrucția arterei cistice sau a arterei gastroduodenale pot determina apariția colecistitei acute mergând până la gangrena colecistului, respectiv sângerări gastroduodenale, necroze duodenale, pancreatite acute. Obstrucția acestor artere se poate datora injectării retrograde, variantelor anatomice sau leziunilor de intimă. Mortalitatea este de 0–2% în cazurile de chimioembolizare arterială [107].

Complicațiile au devenit actualmente însă din ce în ce mai rare, ca urmare a embolizării supraselective. Sunt citate de asemeni rupturi ale tumorii. Pentru prevenirea sângerărilor digestive se administrează antisecretorii gastrice. Pentru diagnosticul precoce al complicațiilor se indică ecografia abdominală şi dozarea amilazelor.

Pentru CHC voluminoase este aproape imposibil de obținut necroza totală. Chiar la tumori de 3 cm există celule tumorale viabile, dispuse cu precădere în periferia tumorii, fapt ce i-a determinat pe unii autori să asocieze embolizarea cu alte procedee de ablație locală, care să vizeze distrugerea acestor celule tumorale restante. Astfel, s-au obținut rezultate superioare tratamentului embolizant singular, dacă acesta s-a asociat cu injectarea de etanol în periferia tumorilor nerezecabile. Combinarea terapiei cu etanol injectabil şi metoda ablației tumorii prin radiofrecvență se practică în tratamentul carcinomului hepatocelular mai mare de 4 cm [108].

Embolizarea arterială poate fi repetată, cu riscul trombozării arterei hepatice, intervalul dintre procedee fiind de minim 1–2 luni.

CHIMIOTERAPIA

Chimioterapia se practică în scop paliativ pentru tumori avansate, nerezecabile chirurgical, în scop de *downstaging* (conversie dintr-un stadiu avansat într-un stadiu inferior) ca terapie neoadjuvantă şi în scop adjuvant pentru optimizarea rezultatelor la pacienții rezecați (prevenirea apariției recidivelor locale).

În funcție de calea de administrare se practică chimioterapie sistemică sau locală. Chimioterapia sistemică se practică exclusiv parenteral, sub formă de mono- sau polichimioterapie.

Rolul chimioterapiei sistemice are valoare limitată în CHC, datorită ineficienței citostaticelor.

Răspunsul inadecvat la administrarea citostaticelor se datorează în primul rând existenței genei de multirezistență la citostatice, denumită p-glicoproteina, care acționează ca o pompă de evacuare ce previne acumularea intracelulară a citostaticelor. Caracteristic tumorilor chimiorezistente este şi timpul redus de dublare a volumului CHC.

Ca monoterapie s-au utilizat 5 fluorouracil, doxorubicin, cisplatin, tegafur, etopozid sau mitoxantron. Rezultate bune în tratamentul CHC avansat au fost înregistrate la administrarea de Sorafenib (Nexavar). Acesta acționează ca inhibitor kinazic cu țintă multiplă, demonstrând proprietăți antiproliferative şi antiangiogenice atât *in* vitro, cât şi *in vivo*. Deoarece nici o monochimioterapie sistemică nu poate determina o rată de răspuns mai mare de 25%, este indicată polichimioterapia [42].

Chimioterapia intraarterială s-a impus în urma observației că tumorile maligne hepatice au preponderent vascularizație arterială şi că chimioterapia sistemică are rezultate nesatisfăcătoare. Administrarea citostaticelor direct în artera hepatică creşte concentrația regională a acestora cu antrenarea de efecte secundare minime. Administrarea intraarterială necesită plasarea unui cateter în artera hepatică percutanat, prin laparotomie, laparoscopie sau tehnică combinată. Poziționarea corectă a cateterului este esențială pentru eficiența chimioterapiei. Citostaticul trebuie distribuit uniform în ambii lobi hepatici şi nu trebuie să se distribuie extrahepatic. Dificultăți la poziționarea cateterului pot surveni în cazul variantelor anatomice ale arterelor hepatice. În condițiile unui ram hepatic drept cu originea din artera mezenterică superioară şi a unui ram stâng din artera gastrică stângă poate fi necesară plasarea a două catetere în cele două ramurile arteriale. La plasarea chirurgicală a cateterului este recomandată colecistectomia profilactică, pentru a evita complicațiile legate de colecistita chimică.

Cateterele sunt ataşate la rezervor simplu, plasat subcutanat sau la o pompă specială plasată de asemeni subcutanat. La acest tip de administrare cel mai bine se pretează fluorodeoxiuridina. Se pot administra însă şi citostatice în diverse combinații. La administrarea combinată de fluorodeoxiuridină intrarterial şi Interferon-alfa subcutanat se poate obține răspuns favorabil la 63% din pacienți [109].

Perfuzia intraarterială hepatică cu citostatice asociată cu izolarea venoasă a ficatului şi chimiofiltrarea extracorporeală (chimioperfuzia ficatului izolat) este un tratament paliativ, rezervat pacienților cu tumori nerezecabile, dar care se însoțește de supraviețuiri la 5 ani de cca 40% la aceşti pacienți. Metoda presupune montarea în artera hepatică a unui cateter prin care se administrează citostaticul şi preluarea sângelui venos de un cateter cu 4 lumene şi balonaş plasat la nivelul venelor hepatice. Cateterul acesta conduce sângele venos la un dispozitiv extracorporeal de epurare, unde este filtrat, iar apoi este readus în atriul drept. În acest fel se realizează o concentrație foarte mare de citostatic la nivelul ficatului, fără toxicitate sistemică. Reacțiile adverse sunt reprezentate de hepatita chimică şi mielosupresie.

RADIOTERAPIA

Radioterapia se practică la un număr redus de cazuri, din cauza sensibilității scăzute a cancerelor hepatobiliare la iradiere şi riscului de apariție a hepatitei radice, care poate determina o mortalitate de până la 50% [110].

Radioterapia externă simplă este o metodă rar utilizată singular în tratamentul tumorilor hepatice. Doza maximă de iradiere este de 30 Gy/3000 Rad.

Doza tolerată de ficat depinde de volumul ficatului iradiat, astfel că un volum mic de parenchim hepatic poate tolera o doză mai mare de radioterapie [111].

Radioterapia externă țintită pe tumoră, cu evitarea iradierii întregului ficat, permite escaladarea dozelor de radioterapie la nivelul tumorii şi minimizarea acestora la nivelul parenchimului hepatic normal [112].

Radioterapia externă computerizată/stereotaxică este o iradiere țintită pe tumoare, pentru aceasta fiind realizat un plan computerizat tridimensional al ficatului şi o histogramă volum tumoral-doză de radiații. Dozele de radiații pot fi de 45 Gy/4500 Rad dacă 50% din ficatul normal nu a fost iradiat şi de

60 Gy/6000 Rad dacă 75% din ficatul normal nu a fost iradiat. În acest fel este protejat nu numai parenchimul hepatic normal, dar şi organele vecine (rinichi, măduva spinării, duoden, colon).

Rezultate superioare se obţin prin iradierea internă a CHC. În acest scop se folosesc compuşi radioactivi (I^{131} sau $Itriu^{90}$), care sunt vehiculaţi la nivel tumoral prin injectare intraarterială. Ca vehicul se folosesc mărgele de sticlă (iradierea cu mărgele de sticlă marcate cu $Itriu^{90}$), (iradierea cu lipiodol marcat cu I^{131}) sau anticorpi anti-feritină (iradierea cu anticorpi anti-feritină marcaţi cu I^{131}) sau anti-AFP [113].

Prin injectarea acestor izotopi în artera hepatică se obţin la nivelul tumorii concentraţii ridicate ale acestora, diminuând în acelaşi timp toxicitatea sistemică. Doza medie cumulativă de iradiere la nivelul tumorii ajunge la 6240 cGy, comparativ cu cea de 555 cGy pentru ficatul normal [114].

În cazul tumorilor sub 5 cm reducerea tumorală se obţine prin iradiere internă la 75% din pacienţi. Necroza completă a tumorii este posibilă la tumori sub 2 cm diametru.

Beneficiul iradierii se poate afirma în cazul CHC asociate cu tromboză portală, prin conversia acestor tumori la stadiu de rezecabilitate, ca urmare a detrombozării. Tot ca metodă de *downstaging*, iradierea se adresează şi tumorilor voluminoase, fie că survin pe ficat normal, fiind urmată de rezecţie hepatică, fie că survin pe ficat cirotic, fiind urmată de transplant hepatic (downstaging pentru încadrarea în criteriile Milano sau UCSF) [88].

În plus, iradierea este o metodă terapeutică utilă şi la pacienţii cu CHC grefat pe ciroză, în aşteptarea transplantului hepatic, pentru stoparea sau cel puţin încetinirea evoluţiei cancerului.

IMUNOTERAPIA

Este în faza de pionierat. Se au în vedere următoarele imunoterapii: transferul adoptiv de limfocite, injectarea de citokine, de celule dendritice tumor-pulsate autologe sau folosirea de peptide derivate din AFP ca adjuvant sau pulsate în celulele dendritice autologe [115].

S-a folosit cu rezultate controversate interferonul. Rezultate promiţătoare s-au obţinut prin administrarea de interleukină 6 fuzionată cu o exotoxină produsă de *Pseudomonas* [116]. Pentru tratamentul CHC se folosesc în asociere cu citostaticele interleukina 2 şi limfocitele K activate [117].

CHIMIOIMUNOTERAPIA

Rezultate bune s-au obţinut prin administrarea de anticorpi anti-AFP, anti-ACE, anti-feritină şi anti-izoferitină cuplaţi cu adriamicină. AFP, feritina, izoferitina şi ACE sunt sintetizate de celulele tumorale hepatice.

S-au administrat şi limfocite splenice limfokin-activate de tip K (*killer*) şi interleukină 2 recombinată (rIL-2) asociate cu doxorubicină şi în emulsie cu lipiodol sau urografin.

RADIOIMUNOTERAPIA

S-au obţinut rezultate promiţătoare prin radioimunoterapia cu anticorpi anti-AFP, anti-ACE, anti-feritină sau anti-izoferitină cuplaţi cu I^{131} sau $Itriu^{90}$ [118].

HAb18G/CD147 este un antigen asociat carcinomului hepatocelular. Autorii chinezi au folosit în studii clinice, cu rezultate promiţătoare, injectarea de Metuximab marcat cu I-131 (Licartin), care reprezintă un nou anticorp monoclonal (131 I–*labeled* HAb18G/CD147–*specific monoclonal antibody Fab'2 fragment*) [119].

HORMONOTERAPIA

Hormonoterapia se foloseşte ca tratament paliativ. Tamoxifenul (antiestrogenic) s-a dovedit eficient la pacienţii cu tumori hepatice nerezecabile, atât singur, cât şi în asociere cu doxorubicina. Avantajele utilizării tamoxifenului sunt costul redus, toleranţa bună şi uşurinţa administrării acestuia. Rolul acestuia este încă

necunoscut, dar se pare că nu este legat de cel al receptorilor estrogenici, încă controversat în ceea ce priveşte hepatocarcinogeneza. Tamoxifenul ar declanşa alte mecanisme prin capacitatea sa de legare de calmodulină sau derivaţii trifeniletilenici.

Şi tratamentul cu un blocant al receptorilor progesteronici a semnalat unele ameliorări. Rezultate bune s-au obţinut prin administrarea combinată de Megestrol, thalidomidă şi interleukină-2 [120]. S-a mai folosit de asemeni Cyproteron acetat (antiandrogen), plecând de la prezumpţia că hormonii masculini ar juca un rol în tumorogeneză, cunoscută fiind incidenţa mai mare a CHC şi de asemeni rata mai crescută a recidivelor tumorale după hepatectomie la bărbaţi faţă de femei [121]. Rezultatele obţinute cu hormonii antiandrogeni nu au fost însă pe măsura aşteptărilor. Rezultate bune sunt raportate şi la administrarea Octreotidului în cazul metastazelor extrahepatice din CHC [122].

TERAPIA GENICĂ

Terapia genică se află în faza de pionierat. Strategiile de transfer genic au în vedere următoarele: terapia enzimatică direcţionată genic, terapia pro-medicamentoasă, inhibarea oncogenezei, restabilirea genelor supresoare ale tumorii, imunoterapia, antiangiogeneza şi viroterapia [123].

În scopul reparării defectelor genetice apărute în celulele maligne sunt transferate intracelular fragmente de ADN. Transferul genic se face prin utilizarea unor vectori retrovirali sau plasmidici.

Terapia genică îşi propune de asemenea modelarea răspunsului imun al pacientului rezecat hepatic. Recidivele apărute posthepatectomie au fost puse pe seama tumorilor reziduale microscopice care se dezvoltă ulterior în condiţiile unui deficit imun al gazdei. Celulele tumorale sunt infectate cu un vector viral, reprezentat de virusul herpes simplex I care conţine gena pentru interleukina 12. Rezultatul este un răspuns imun local eficient, cu un număr crescut de limfocite T CD4+ şi CD8+ intratumoral, care protejează împotriva creşterii ţesutului tumoral microscopic rezidual [124].

Plasmidele reprezintă un alt tip de vector. Acestea conţin o anumită secvenţă de informaţie genetică. Se administrează intravenos sub formă de complexe lipozomale cationice. Complexele lipozomale cationice pot fi modificate pentru a recunoaşte şi a se lega de anumiţi receptori prezenţi fie în celulele normale, fie în cele maligne. Pătrunse în celule vor modifica informaţia genetică şi vor repara defectele genetice apărute în celulele transformate malign.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Se adresează pacienţilor în stadiul IVB şi constă în principal din paliaţia durerii.

SUPRAVIEŢUIREA

Supravieţuirea la 5 ani pacienţilor cu CHC este de 63% pentru stadiul I, 41% pentru stadiul II, 32% pentru stadiul III, 15% pentru stadiul IVA şi nulă pentru stadiul IVB [125].

BIBLIOGRAFIE

1. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Toxicology. 2002;181-182:35-38.
2. D'Arville CN, Johnson PJ. Growth factors, endocrine aspects and hormonal treatment in hepatocellular carcinoma – a review. J Steroid Biochem Mol Biol 1990;37(6):1007-1012.
3. Buscarini, L., Rossi, S., Fornari, F., Di Stasi, M., Buscarini, E. Laparoscopic ablation of liver adenoma by radiofrequency electrocauthery. Gastrointest Endosc, 1995, 41:68-70.
4. Nakayama T, Moriguchi M, Watanabe T, Noda M, Fuji N, Minami M, Itoh Y, Okanoue T. Recurrence of hepatocellular carcinoma with rapid growth afer spontaneous regression. World J Gastroenterol 2004;10(22):3385-3387.
5. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, *et al*. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;56:918–28.
6. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of Hepatocellular Carcinoma: Assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM Systems in a Cohort of 13,772 Patients in Japan. Ann Surg. 2007;245(6):909-922.

7. Lai EC, Lau WY. Hepatocellular carcinoma presenting with obstructive jaundice. ANZ J Surg. 2006 Jul; 76(7):631–636.
8. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008; 7(3):237-257.
9. Sporea I, Cijevschi Prelipceanu. Ficatul. Pag. 9-99. În Ecografia abdominală în practica clinică. Editura Mirton. 2001.
10. Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, Takayama T. Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. Oncology. 2002;62 Suppl 1:74-81.
11. Takayama T, Makuuchi M. 14th IASGO (Athens) 2006.12.8.
12. Farges O, Belghiti J. Primary tumours of the liver. 71-112. In Hepatobiliary and pancreatic surgery. Edited by O. James Garden. WB Saunders Company, 1997.
13. Georgescu Ş, Mihalcea A, Lupescu I, Boroş M. Explorări imagistice. Capitolul 10. Pg. 215-265. În Chirurgia ficatului. Sub redacţia I. Popescu. Editura Universitară Carol Davila, 2004.
14. Farges O, Belghiti J. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Ann Chir 1998;52(6):535-542.
15. Shin JA, Park JW, An M, Choi JI, Kim SK, Lee WJ, Park SJ, Hong EK. Diagnostic accuracy of 18F-FDG positron emission tomography for evaluation of hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol. 2006 Dec;12(4):546-552.
16. Hatano E, Ikai I, Higashi T, Teramukai S, Torizuka T, Saga T, Fujii H, Shimahara Y. Preoperative positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose is predictive of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection World J Surg. 2006;30(9):1736-1741.
17. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 336:1855-1859, 1997.
18. Mallat DB, El-Seraq HB. Interferon: benefit beyond hepatitis therapy? Am J Gastroenterol 2001;96:3435-3436.
19. Capussoni L, Muratore A, Massuco P, Ferrero A, Polastri R, Bouzari H. Major liver resecions for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: early and long-term outcomes. Liver Transplantation 2004;10(2)Suppl 1:S64-S68.
20. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. Ann Surg. 2003;237(5):686-91.
21. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D *et al*. Extended hepatectomy in patients with heptobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. Arch Surg 2002;137:675-680.
22. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA *et al*. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. Liver Transpl 2002; 8:233-240.
23. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA *et al*. Standardized measurements of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery 2000;127:512-519.
24. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol. 1993;9(4):298-304.
25. Ronnie Tung Ping Poon, Sheung Tat Fan, Chung Mau Lo, Chi Leung Liu, Chi Ming Lam, Wai Kei Yuen, Chun Yeung, John Wong. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is justified? Ann Surg 2002;236(5):602-611.
26. Takenaka K, Kanematsu T, Fukuzawa K, *et al*. Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented? World J Surg 1990; 14: 123-12.
27. Tada K, Kubota K, Sano K, Noie T, Kosuge T, Takayama T, Makuuchi M. Surgery of icteric-type hepatoma after biliary drainage and transcatheter arterial embolization. Hepatogastroenterology. 1999;46(26):843-8.
28. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg. 2003; 237: 860-869.
29. Sugita S, Sasaki A, Iwaki K, Uchida H, Kai S, Shibata K, Ohta M, Kitano S. Prognosis and postoperative lymphocyte count in patients with hepatocellular carcinoma who received intraoperative allogenic blood transfusion: A retrospective study. Eur J Surg Oncol. 2007 (In press).
30. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. Ann Surg 1989;210(1):13-19.
31. Popescu I, Tulbure D. Excluderea vasculară totală în chirurgia hepatică. Chirurgia 1996; 45(3):111-8.
32. Hirano T, Yamanaka J, Iimuro Y, Fujimoto J. Long-term safety of autotransfusion during hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Surg Today. 2005;35(12):1042-1046.
33. Takayama T, Makuuchi M. Intraoperative ultrasonography and other techniques for segmental resections. Surg Oncol Clin N Am. 1996;5(2):261-9.
34. Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, Brunetti F, Fagniez PL. Anatomical bi- and trisegmentectomies as alternatives to extensive liver resections. Ann Surg 2003;238(1):29-34.
35. Rezecţia hepatică seriată. Ligatura de venă portă urmată de rezecţie hepatică în doi timpi. Chirurgia (Bucur). 2002;97(5):459-470.
36. Nagio M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer. Surgical outcome and long-term follow-up. Ann Surg 2006;243(3):364-372.
37. Makuuchi M. Remodeling the surgical approach to hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2002;49(43):36-40.
38. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and liver with chronic hepatitits and cirrhosis. Ann Surg 1987;206(1): 30-39.

39. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, Emile JF, Bismuth H. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. Ann Surg. 2000;232(5):665-72.
40. Popescu I, David L, Brasoveanu V, Boros M, Hrehoret D. Two-stage hepatectomy: an analysis of a single center's experience. Magy Seb. 2006 Jun;59(3):184-189.
41. Popescu I, Tomulescu V, Hrehoret D, Boeti-Sarbu P, Stanciulea O, Kosa A. Laparoscopic liver surgery. Analysis of a series of 61 patients. Rom J Gastroenterol. 2005 Dec;14(4):343-349.
42. Abdel-Atty MY, Farges O, Jagot P, Belghiti J. Laparoscopy extends the indications for liver resection in patients with cirrhosis. Br J Surg 1999;86(11):1397-400.
43. Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein thrombus. World J Gastroenterol 2006;12(47):7561-7567.
44. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. Ann Surg 2001;233(3):379-384.
45. Iwao Ikai, Yoshio Yamaoka, Yuzo Yamamoto, Nobuhiro Ozaki, Yoshiharu Sakai, Seiji Satoh, Niobuhiko Shinkura, Masayuki Yamamoto. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis proposal as a standard therapy. Ann Surg 1998;227(3):433-9.
46. Uemura M, Sasaki Y, Yamada T, Eguchi H, Ohigashi H, Doki Y, Murata K, Miyashiro I, Ishikawa O, Takami H, Kobayashi T, Imaoka S. Surgery for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending into right atrium: report of successful resection without the use of cardiopulmonary bypass. Hepatogastroenterology 2004; 51(59):1259-1262.
47. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigao F, Sebagh M, Lemoine A, Adam R, Castaing D. Combined liver resection and reconstruction of the suprarenal vena cava: the Paul Brousse experience.Ann Surg. 2006;244(1):80-8.
48. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigao F, Sebagh M, Lemoine A, Adam R, Castaing D. Combined liver resection and reconstruction of the suprarenal vena cava. Ann Surg. 2006;244(1):80-88.
49. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, Howard RJ. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. Ann Surg 2004;239(5):712-721.
50. Raab R, Schlitt HJ, Oldhafer KJ, Bornscheuer A, Lang H, Pichlmayr R. Ex-vivo resection techniques in tissue-preserving surgery for liver malignancies. Langenbecks Arch Surg. 2000;385(3):179-84.
51. Hemming A, Reed AI, Langham MR, Fujita S, van der Werf W, Howard R. Hepatic vein reconstrcution for resection of hepatic tumors. Ann Surg 2002.235(6):850-858.
52. Braune C, Fangmann J, Scheumann GF, Klempnauer J. Multiorgan resection in combination with intraoperative, hypothermic chemotherapy in recurrent fibrolamellar hepatocellular carcinoma. An individual therapeutic concept for a 21-year-old patient. Zentralbl Chir 2001;126:318-321.
53. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, WF Grigioni, cescon M, Gardini A, Del Gaudio M, Cavallari A. The role of lymphadenectomy for liver tumors. Further considerations on the appropriateness of treatment strategy. Ann Surg 2004;239(2):202-209.
54. Kokudo N, Sato T, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Matsubara T, Yanagisawa A, Kato Y, Takahashi T. Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1999 Oct;42(10):1285-1290.
55. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, WF Grigioni, cescon M, Gardini A, Del Gaudio M, Cavallari A. The role of lymphadenectomy for liver tumors. Further considerations on the appropriateness of treatment strategy. Ann Surg 2004;239(2):202-209.
56. Uenishi T, Hirohashi K, Shuto T, Kubo S, Tanaka H, Sakata C, Ikebe T, Kinoshita H. The clinical significance of lymph node metastases in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma. Surg Today 2000; 30(10):892-895.
57. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Schwartz L, Blumgart LH, Jarnagin WR. Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. Ann Surg 2006;244(2):260-264.
58. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, WF Grigioni, cescon M, Gardini A, Del Gaudio M, Cavallari A. The role of lymphadenectomy for liver tumors. Further considerations on the appropriateness of treatment strategy. Ann Surg 2004;239(2):202-209.
59. Popescu I, Ciurea S. Tumorile maligne primare ale ficatului. Capitolul 16. pag. 385-411. În Chirurgia ficatului vol. I, sub redacția Popescu I. Editura Universitară Carol Davila. 2004.
60. Lai EC, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Arch Surg. 2006 Feb;141(2):191-8.
61. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy. Cancer 2005;104(9):1939-1947.
62. Nagasue N, Kohno H, Hayashi T, Uchida M, Ono T, Yukaya H, Yamanoi A. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Br J Surg 1996;83(1):127-131.
63. Ercolani G, Grazi GL, Ravaoli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, Varotti G, Cetta F, Cavallari A. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. Ann Surg 2003;237(4):536-543.
64. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy. Cancer 2005;104(9):1939-1947.
65. Muto Y, Moriwaki H, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 1999; 340(13):1046-7.

66. Kanamori T, Shimizu M, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Tsurumi H, Kojima S, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells. Cancer Sci. 2007;98(3):431-7.
67. Tadao Kakizoe. Chemoprevention of Cancer – Focusing on Clinical Trials. Jpn J Clin Oncol 2003;33(9)421–442.
68. Popescu I, Ciurea S, Brasoveanu V, Pietrareanu D, Tulbure D, Georgescu S, Stanescu D, Herlea V. Rezecţiile hepatice iterative. 1998;93(2):87-96.
69. Poon RT *et al*. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. J Am Coll Surg. 2002;195(3):311-8.
70. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, Kennamer L, Ellis LM, Curley SA. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 2004;239(5):722-732.
71. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R, *et al*. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 1991;214(3):221-228.
72. Durand F, Belghiti J Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2002;49(43):47-52.
73. Mazzafero V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, *et al*. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.
74. Mak KS, Tan KC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an Asian perspective. Asian J Surg. 2002;25(4):271-6.
75. Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Urata K, Mihara M, Mita A, Sakon M, Miyagawa S, Ikeda S. Domino liver transplantation in living donors. Transplant Proc. 2005 Mar;37(2):1076-8.
76. Popescu I, Ionescu M, Ciurea S, Brasoveanu V, Sarbu-Boeti P, Hrehoret D, Tomulescu V, Alexandrescu S, Dorobantu B, Grigorie R, Jemna C, Gheorghe L, Anghel R, Croitoru A, Herlea V, Boros M. Current treatment of hepatocellular carcinoma. Analysis of a series of 123 cases over a 5-year period], Chirurgia (Bucur). 2005 Jul-Aug;100(4):321-31
77. Popescu I, Simionescu M, Tulbure D, Sima A, Catana C, Niculescu L, Hancu N, Gheorghe L, Mihaila M, Ciurea S, Vidu V. Homozygous familial hypercholesterolemia: specific indication for domino liver transplantation, Transplantation. 2003 Nov 15;76(9):1345-50.
78. Suguwara Y, Makuuchi M, Takayama T *et al*. Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. J Am Coll Surg 2001;192:510-513.
79. Marsh JW, Dvorchik I. Should we biopsy each liver mass suspicious for hepatocellular carcinoma before liver transplantation?--yes. J Hepatol. 2005;43(4):558-62.
80. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, Airoldi A, Giacomoni A, Rondinara G, Tinelli C, Forti D, Pinzello G. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2005;100(12):2708-16.
81. Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasotomi E, Bonham A, Subotin M, Dvorchik I. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2003;37(4):871-879.
82. Marsh JW, Finkelstein SD, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bandos A, Subotin M, Dvorchik I. Genotyping of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients adds predictive power for determining recurrence-free survival. Liver Transpl. 2003 Jul;9(7):664-71.
83. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology. 2001 Jun;33(6):1394-403.
84. Hiatt JR, Carmody IC, Busuttil RW. Should we expand the criteria for hepatocellular carcinoma with living-donor liver transplantation?--no, never. J Hepatol. 2005 Oct;43(4):573-7.
85. Bismuth H. 14th IASGO (Athens) 2006.12.8.
86. Schwartz ME, Sung M, Mor E, Fisher A, Popescu I, Fiel I, Sheiner P, Emre S, Guy S, Miller CM. A multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. J Am Coll Surg. 1995 May;180(5):596-603.
87. Van Thiel DH, Carr B, Iwatsuki S, Selby RR, Fung JJ, Starzl TE. The 11-year Pittsburgh experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma: 1981-1991. J Surg Oncol Suppl. 1993;3:78-82.
88. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. Liver Transpl. 2002 Oct;8(10):873-83.
89. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek AA Jr, Abecassis MM, Haines KG 3rd, Salem R. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. J Surg Oncol 2006;94:572.
90. Hasegawa S, Yamasaki N, Hiwaki T, Sako K, Komorizono Y, Baba Y, Imamura Y, Kubozono O, Yoshida A, Arima T. Factors that predict intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in 81 patients initially treated by percutaneous ethanol injection. Cancer. 1999 Nov 1;86(9):1682-90.
91. Livraghi T. Radiofrequency ablation, PEIT, and TACE for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2003;10(1):67-76; Schwartz M . Liver transplantation: the preferred treatment for early hepatocellular carcinoma in the setting of cirrhosis? Ann Surg Oncol 2007; 14(2):548-552.
92. Llovet JM. Expanding HCC criteria for liver transplant: the urgent need for prospective, robust data. Liver Transpl. 2006;12(12):1741-3.
93. Llovet JM, Fuster J, Bruix J; Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115-20.

94. Belghiti J., Durand F. Hepatectomy vs. liver transplantation: A combination rather than an opposition. Liver Transpl. 2007;13(5):636-638.
95. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, Sommacale D, Dondero F, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Kianmanesh R. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2003;238(6):885-92.
96. Yao FY. Selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: beyond tumor size and number? Liver Transpl. 2006 Aug;12(8):1189-91.
97. Schwartz M. Liver transplantation: the preferred treatment for early hepatocellular carcinoma in the setting of cirrhosis? Ann Surg Oncol 2007; 14(2):548-552.
98. Triantos C, Samonakis D, Stigliano R, Thalheimer U, Patch D, Burroughs A. Liver transplantation and hepatitis C virus: systematic review of antiviral therapy, Transplantation. 2005;79(3):261-8
99. Elias D, Manganas D, Benizri E, Dufour F, Menegon P, Harroudi T, Baere T. The trans-metastasis hepatectomy (through metastases previously ablated with radiofrequency): results of a 13-case study of colorectal cancer. J Surg Oncol 2006; 93:8-12.
100. Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, Fujiwara K. Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intratumoral injection of acetic acid. Radiology. 1994 Dec;193(3):747-52.
101. Hoption Conn SA, Netten JP, C van Netten. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. Postgrad Med J 2003;79:672-680.
102. Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. Ann Surg. 2003;237(2):171-179.
103. I. Popescu, M. P. Sîrbu-Boeți, V. Tomulescu, S. Ciurea, M. Boroş, D. Hrehoreț, C. Jemna. Terapia tumorilor hepatice maligne cu microunde şi unde de radiofrecvenţă. Chirurgia (Bucur). 2005;100(2):111-20.
104. Curley SA. Radiofrecquency ablation of malignant liver tumors. Ann Surg Oncol 2003;10:338-347.
105. Cooper IS. Cryogenic surgery for cancer. Fed Proc. 1965;24:S237-40.
106. W Jungraithmayr, D Burger, M Olschewski, S Eggstein. Cryoablation of malignant liver tumors: results of a single center study. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005 Nov;4(4):554-60.
107. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1653-1659.
108. Jeng KS, Ching HJ. The role of surgery in the management of unusual complications of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma, World J Surg. 1988;12(3):362-8.
109. Vallone P, Catalano O, Izzo F, Siani A. Combined ethanol injection therapy and radiofrequency ablation therapy in percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma larger than 4 cm. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006;29(4):544-51.
110. Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A, Kawata S, Imai Y, Iijima S, Monden M. Cancer 2002;94:435 Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches, Cancer. 2002;94(2):435-42.
111. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1965;93:200-208.
112. Lawrence TS. The role of radiation in liver cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2006;4(2):113-5.
113. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, Matsumoto S, Soejima T, Sugimura K. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. In J Radiat Oncol Biol Phys 2003;5:113.
114. Ho S, Lau WY, Leung TW, Johnson PJ. Internal radiation therapy for patients with primary or metastatic hepatic cancer: a review. Cancer. 1998 Nov 1;83(9):1894-907.
115. Raoul JI, Bretagne JF, Caucanas JP, Pariente EA, Boyer J, Paris JC, Michel H, Bourguet P, Victor G, Therain F, *et al*. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Results of a French multicenter phase II trial of transarterial injection of iodine 131-labeled Lipiodol. Cancer 1992; 69:346-352.
116. Butterfield LH. Recent advances in immunotherapy for hepatocellular cancer. Swiss Med Wkly. 2007;137(5-6):83-90.
117. Siegall CB, Kreitman RJ, FitzGerald DJ, Pastan I. Antitumor effects of interleukin 6-Pseudomonas exotoxin chimeric molecules against the human hepatocellular carcinoma, PLC/PRF/5 in mice. Cancer Res. 1991;51(11):2831-6.
118. Kawata A, Une Y, Hosokawa M, Wakizaka Y, Namieno T, Uchino J, Kobayashi H. Adriamycin, interleukin-2, and lymphokine-activated killer cells versus adriamycin alone. Adjuvant chemoimmunotherapy for hepatocellular carcinoma patients. Am J Clin Oncol. 1995;18(3):257-62.
119. Tang ZY, Zhou XD, Ma ZC, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, Yu Y. Downstaging followed by resection plays a role in improving prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004;3(4):495-8.
120. Chen ZN, Mi L, Xu J, Song F, Zhang Q, Zhang Z, Xing JL, Bian HJ, Jiang JL, Wang XH, Shang P, Qian AR, Zhang SH, Li L, Li Y, Feng Q, Yu XL, Feng Y, Yang XM, Tian R, Wu ZB, Leng N, Mo TS, Kuang AR, Tan TZ, Li YC, Liang DR, Lu WS, Miao J, Xu GH, Zhang ZH, Nan KJ, Han J, Liu QG, Zhang HX, Zhu P. Targeting radioimmunotherapy of hepatocellular carcinoma with iodine (131I) metuximab injection: clinical phase I/II trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(2):435-44.
121. Cappa FM, Cantarini MC, Magini G, Zambruni A, Bendini C, Santi V, Bernardi M, Trevisani F. Effects of the combined treatment with thalidomide, megestrol

and interleukine-2 in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study. Dig Liver Dis. 2005;37(4):254-259.
122. D'Arville CN, Johnson PJ. Growth factors, endocrine aspects and hormonal treatment in hepatocellular carcinoma--an overview. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990 Dec 20;37(6):1007-12.
123. Deming DA, Stella AL, Holen KD, Ku G, O'Reilly EM. A dramatic response to long-acting octreotide in metastatic hepatocellular carcinoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2005 Jun;3(6):468-72.
124. Hernandez-Alcoceba R, Sangro B, Prieto J. Gene therapy of liver cancer. Ann Hepatol 2007;6(1):5-14.
125. Hernandez-Alcoceba R, Sangro B, Prieto J. Gene therapy of liver cancer. Ann Hepatol. 2006;12(38):6085-6097.
126. Iwao Ikai, Yoshio Yamaoka, Yuzo Yamamoto, Nobuhiro Ozaki, Yoshiharu Sakai, Seiji Satoh, Niobuhiko Shinkura, Masayuki Yamamoto. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis proposal as a standard therapy. Ann Surg 1998; 227(3).

I. COLANGIOCARCINOMUL INTRAHEPATIC

SILVIU CIUREA, IRINEL POPESCU

Colangiocarcinomul (carcinomul colangiocelular) derivă din căile biliare fie intrahepatice, fie extrahepatice, proximal sau distal. Între tumorile cu aceste localizări există diferenţe în ceea ce priveşte comportamentul lor biologic, în simptomatologie şi prognostic.

Colangiocarcinomul intrahepatic (CCI), denumit şi colangiocarcinom periferic, este o tumoare hepatică ce îşi are originea în epiteliul ductelor biliare mici din interiorul ficatului [1]. Reprezintă circa 10–30% din totalul cancerelor intrahepatice şi 6–13% din totalul tumorilor maligne de orgine biliară [2], restul fiind reprezentate de colangiocarcinomul hilar (tumora Klatskin) şi distal.

Incidenţa CCI a crescut semnificativ în ultimii 30 de ani în SUA [3], iar în perioada 1976–2000 s-a dublat, ajungând la 0,93/100 000 (creştere constatată şi în cazul hepatocarcinomului) [4]; în Marea Britanie incidenţa CCI a crescut de 12 ori între 1971 şi 2001 [5]. Acest fenomen a fost însoţit de o creştere, de asemenea semnificativă, a mortalităţii, de la 0,14/100 000 locuitori la 0,65/100 000 locuitori. În Anglia, mortalitatea prin CC intrahepatic s-a dublat în ultimii 30 de ani [6].

ETIOLOGIE

Studiile genetice de tumorigeneză au arătat că, spre deosebire de carcinoamele căilor biliare extrahepatice, pe lângă mutaţiile K-ras, în CCI sunt remarcate mutaţii ale genei supresoare tumorale p53 [7], precum şi inactivarea epigenică a genelor supresoare tumorale prin hipermetilarea izolată a promotorului CpG [8].

Un factor de risc cunoscut în dezvoltarea CC intrahepatic în unele ţări din Asia este infestarea cu parazitul *Clonorchis sinensis*. Alţi factori etiologici probabili sunt colangita sclerogenă [9] şi boala Caroli [10–13].

Un studiu realizat relativ recent în SUA a decelat şi alţi factori de risc: infecţia cu virus hepatitic C, HIV, ciroza şi diabetul [14].

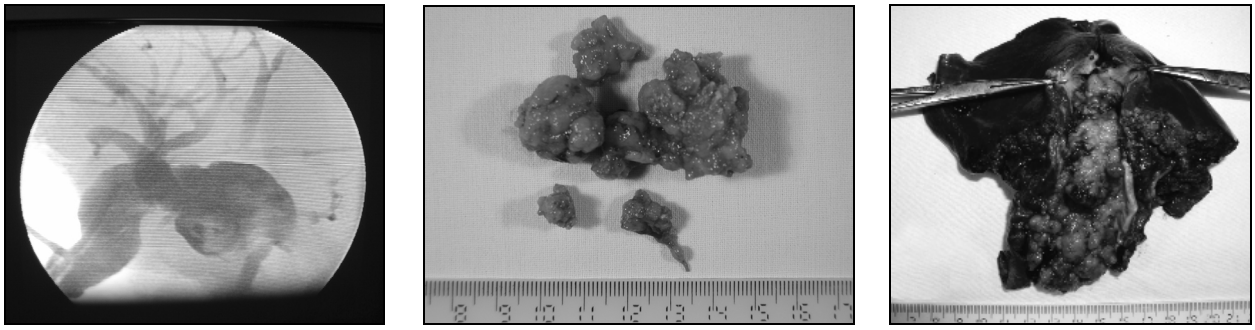
ANATOMIE PATOLOGICĂ

De cele mai multe ori CC intrahepatice sunt tumori voluminoase, cu zone de necroză, cu noduli sateliţi. Evacuarea de fragmente tumorale în căile biliare reprezintă o complicaţie rară (fig. 51.136).

Din punct de vedere anatomopatologic tumorile au aspectul unui adenocarcinom slab diferenţiat, secretor de mucină, înconjurat de o stromă fibroasă densă cu originea la nivelul ductelor biliare mici. Uneori poate fi întâlnit un aspect chistic-papilar (fig. 51.137), iar alteori poate fi pusă în evidenţă producţia de mucus [15].

Spre deosebire de carcinoamele hepatocelulare, care reprezintă majoritatea tumorilor primitive hepatice la cirotic, apariţia unui colangiocarcinom pe fondul unei ciroze hepatice este mult mai rară (fig. 51.138).

Diferenţierea de carcinomul hepatocelular se face, în general, pe baza profilului imunohistochimic: aspect de impregnare a canaliculelor biliare cu anticorpi policlonali specifici pentru antigenul carcinoembrionar pCEA, evidenţierea antigenului epitelial specific de membrană şi a citokeratinelor [16]. Pe de altă parte, rareori, CC şi CHC pot fi regăsite în aceeaşi tumoră (tumori combinate CC-CHC) [17], acestea având probabil originea într-o celulă precursoare comună.



a b c

Figura 51.136. CC intrahepatic de segmente II–III cu icter mecanic prin fragmente tumorale evacuate în căile biliare: a. colangiografie intraoperatorie; b. fragmente extrase din căile biliare; c. piesa de bisegmentectomie II–III.

a b c

Figura 51.137. CC periferic chistic-papilar de segmente II–IV – aspect ecografic, TC şi al piesei de hepatectomie stângă.

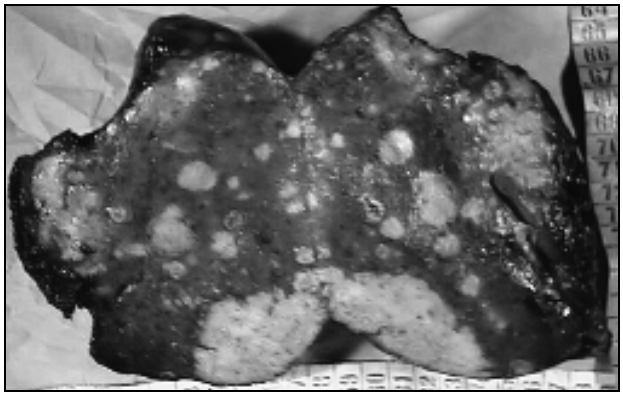


Figura 51.138. Colangiocarcinom periferic multicentric dezvoltat pe fond de ciroza hepatică – piesă de hepatectomie atipică de segmente V–VI.

În unele cazuri diagnosticul diferențial histologic cu metastazele de adenocarcinom cu punct de plecare digestiv este aproape imposibil de făcut numai pe baza examenului microscopic, chiar şi când se efectuează teste imunohistochimice [15, 18, 19]. Din acest motiv unii autori definesc CCI ca şi adenocarcinom intrahepatic fără tumoră primară extrahepatică detectabilă [18]. Diagnosticul final este în asemenea cazuri stabilit după excluderea unei tumori primare extrahepatice prin examen clinic, explorări imagistice, explorare intraoperatorie [15, 20]. Au fost citate cazuri la care diagnosticul inițial, pe piesa de hepatectomie, a fost de CCI; după efectuarea examenelor imunohistochimice s-a precizat diagnosticul de metastază de carcinom tiroidian (cu descoperirea unei tumori oculte tiroidiene) [21].

Identificarea unor subtipuri macroscopice şi microscopice de CC intrahepatic este impusă în ultimul timp de observarea diferenţelor în supravieţuire între diferite forme de CC. Din acest motiv se propune diferenţierea macroscopică a CCI în CCI dezvoltat strict periferic şi CCI cu invazie secundară hilară [22], sau microscopic/ imunohistochimic – în:

- CCI formă proliferativă („*mass-forming*"), periductal-infiltrativă, proliferativă plus periductal-infiltrativă şi intraductală sau papilară [23, 24];
- În funcţie de expresia mucinei gastrice CCI a fost clasificat în tipul nul, tipul foveolar gastric, tipul glandular piloric şi tipul gastric combinat [25] (tabelul 51.5).

Tabelul 51.5

Tipuri de CCI diferenţiate în funcţie de expresia MUC (mucina gastrică) – după Aishima [25]

Tipul nul	Tipul foveolar gastric	Tipul glandular piloric	Tipul gastric combinat
predominant periferice	invazie secundară hilară	predominant periferice	invazie secundară hilară
		bine diferenţiat	bine diferenţiat
	asociat cu o incidenţă crescută a metastazelor ganglionare		
	asociat cu supravieţuire scăzută	asociat cu un prognostic mai bun	

Clasificarea TNM şi stadializarea CCI se face după clasificarea/stadializarea UICC a tumorilor primitive hepatice (tabelele 51.6, 51.7).

Tabelul 51.6

Clasificarea UICC (ediţiile 5 şi 6) a tumorii primitive hepatice [26]

	Ediţia 5	Ediţia 6
T1	Solitară < 2 cm, fără invazie vasculară	Solitară, fără invazie vasculară
T2	Solitară < 2 cm, cu invazie vasculară	Solitară, cu invazie vasculară
	Multiplă, limitată la un hemificat, < 2 cm, fără invazie vasculară	Multiplă ≤ 5 cm
	Solitară > 2 cm, fără invazie vasculară	
T3	Solitară > 2 cm, cu invazie vasculară	Multiplă > 5 cm
	Multiplă, limitată la un hemificat, < 2 cm, cu invazie vasculară	Invadează ramuri principale ale venei porte sau ale venelor hepatice
	Multiplă, limitată la un hemificat, > 2 cm, cu sau fără invazie vasculară	
T4	Multiplă, în ambii hemificaţi	Invadează organe vecine (altele decât vezica biliară)
	Invadează ramuri principale ale venei porte sau ale venelor hepatice	Perforează peritoneul visceral
	Invadează organe vecine (altele decât vezica biliară)	
	Perforează peritoneul visceral	

Tabelul 51.7

Stadializarea UICC (ediţiile 5 şi 6) a tumorilor primitive hepatice [26]

Stadiul	Tumora primară	Ganglionii limfatici regionali	Metastaze la distanţă
UICC – ediţia 5			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	Orice N	M0
IVB	Orice T	Orice N	M1
UICC – ediţia 6			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Orice T	N1	M0
IV	Orice T	Orice N	M1

DIAGNOSTIC

Datorită localizării sale intrahepatic, tumora devine tardiv simptomatică, astfel încât, adesea, pacienții se prezintă cu tumori voluminoase şi boală metastatică. Simptomele care se întâlnesc în mod curent sunt nespecifice: durere abdominală şi hepatomegalie; icterul este prezent la aproximativ 12% dintre pacienți [15, 27].

Este dificil de stabilit preoperator un diagnostic pozitiv de colangiocarcinom periferic.

De obicei *ecografia* este investigația imagistică de primă linie care precizează existența unei tumori hepatice, volumul şi raporturile bilio-vasculare ale acesteia, fără a putea oferi însă detalii pentru diagnosticul pozitiv de CCI.

Datele oferite de tomografia computerizată TC şi imagistica prin rezonanță magnetică RMN nu sunt patognomonice dar pot fi orientative.

Aspectul oferit de *tomografia computerizată* cu contrast este de masă intrahepatică omogenă hipodensă, uneori prezentând un inel periferic hiperdens, iar în fazele tardive aspectul rămâne de încărcare slabă, centripetă, hipodensă față de restul parenchimului; rareori se evidențiază dilatarea căilor biliare intrahepatice. Imaginea nu este tipică pentru colangiocarcinoame, putând fi întâlnită şi în alte tipuri de tumori maligne hepatice primare sau secundare [28]. Spre deosebire de CCI, în carcinoamele hepatocelulare încărcarea substanței de contrast este mai precoce, intensă şi neomogenă, în timp arterial iar în cazul hemangioamelor gigante încărcarea este precoce, centripetă, în „bulgări". Aspectul imagistic al CCI este mai apropiat de cel al metastazelor de dimensiuni mari de la cancere digestive (hipodense, hipocaptante); frecvența implicării căilor biliare este însă mai mică decât în cazul CCI.

Aspectul oferit de *RMN* în secvențele T1 FSPGR este de hiposemnal, comparativ cu parenchimul hepatic iar în T2 FSE – de uşor hipersemnal. Încărcarea substanței de contrast (gadolinium) în secvențele T1 FSPGR este slabă şi se face de la periferie spre centru, în timpi tardivi parenchimatoşi.

Atât TC cât şi RMN relevă retracția marcată a capsulei hepatice de către tumoră – aspect sugestiv pentru CCI.

Determinarea *markerilor tumorali serici* pentru diagnosticul pozitiv este orientativă [29]. Alfa-fetoproteina şi antigenul carcino-embrionar (CEA) sunt de obicei normali [30]. Antigenul carbohidrat 19-9 (CA 19–9) are nivele crescute dar această determinare nu este specifică (au fost constatate, de pildă, nivele crescute şi în pseudotumorile inflamatorii [31, 32]). După unii autori, în colangiocarcinomul dezvoltat pe colangită sclero-zantă, formula care asociază CEA şi CA 19-9, sub forma CA19-9 + (CEA ×40), are o acuratețe de 86% în diagnostic [33]. Recent a fost identificat un subgrup de pacienți cu CCI care prezintă o creştere a AFP-L3 (*lectin-reactive alpha-fetoprotein*); aceşti bolnavi au caracteristici clinice mai apropiate de hepatocarcinom decât de CCI (frecvența crescută a infecției cu virusuri hepatitice şi a cirozei hepatice) [34].

Întrucât s-a demonstrat prezența receptorilor somatostatinici la nivelul colangiocarcinoamelor, *analogii de somatostatină* sunt utilizati în prezent pentru diagnosticul, localizarea şi tratamentul acestor tumori [35].

În ciuda progreselor diagnostice este posibilă confuzia preoperatorie a CCI cu:

1. un carcinom hepatocelular – la circa 2/3 din cazuri, aşa cum au arătat Zamamoto şi colab. [36]. Ei au constatat că unii pacienții cu CCI confirmat histologic aveau diag-nostic preoperator de CHC, suspectat pe: incidența crescută a infecției cu virus hepatitic C, nivele ridicate de alfa-fetoproteină, nivele scăzute de CA19-9, tumori de dimensiuni mici, aspect hiper-vascular pe angiografie sau TC, incidență scăzută a adenopatiilor;
2. metastaze ale cancerelor digestive – protocolul diagnostic cuprinde obligator o endoscopie digestivă superioară şi o colonoscopie, completate prin explorarea intraoperatorie.

Utilitatea puncției-biopsie hepatice este controversată, deoarece:

1. pentru cele mai multe din aceste tumori indicația terapeutică nu este influențată de obținerea unui diagnostic histologic;
2. în unele cazuri examenul clinic coroborat cu datele biologice şi cu imagistica sunt suficiente pentru un diagnostic corect;

3. puncţia-biopsie nu este lipsită de riscuri: sângerări, însămânţare de celule tumorale (aceasta poate fi însă evitată prin folosirea dispozitivelor actuale de puncţie-biopsie, în care traiectul acului este protejat printr-un manşon protector).

Principalele indicaţii ale biopsiei sunt reprezentate de nodulii mici (sub 5 cm), cu caracter solid, la care diagnosticul imagistic este incert, precum şi de cancerele inoperabile la care trebuie început un tratament oncologic (pentru care este necesar un document histopatologic).

Diagnosticul pozitiv de CCI este stabilit în cele din urmă prin examen histopatologic postoperator.

Precizarea stadializării şi rezecabilităţii tumorii, prin evaluarea extensiei acesteia la structurile intra- şi extrahepatice, a metastazării în ganglionii limfatici loco-regionali sau la distanţă este un al doilea aspect important al diagnosticului. RMN şi reconstrucţia hepatică tridimensională prin TC spirală cu contrast sunt investigaţiile de elecţie pentru obţinerea acestor detalii. Ecografia endovasculară intracavă a fost utilizată pentru tumorile cu evoluţie posterioară pentru a aprecia gradul de invazie al venei cave [37].

Protocoalele moderne de investigaţie fac apel la laparoscopia diagnostică şi ecografia laparoscopică pentru aprecierea stadializării şi rezecabilităţii CCI, cu evitarea laparotomiilor inutile [38, 39].

TRATAMENT

Tratamentul CC intrahepatic se bazează în primul rând pe rezecţia hepatică, singura metodă care oferă o supravieţuire îndelungată (fig. 51.139).

Rata de rezecabilitate este apreciată variabil de diferiţi autori, oscilând între 32% şi 74% [18, 38–40]; cauze de inoperabilitate sunt considerate a fi invazia structurilor adiacente ficatului sau adenopatia masivă în ganglionii hilari [18].

Obiectivul tratamentului chirurgical este rezecţia R0; supravieţuirea pacienţilor cu rezecţii R0 este semnificativ mai mare decât a celor cu rezecţii R1 (după Lang şi colab. – 82% la 3 ani după rezecţii R0, faţă de o supravieţuire mediană de doar 5 luni în cazul rezecţiilor R1) [38]. Cu scopul realizării unei rezecţii R0 se recomandă verificarea prin ecografie intraoperatorie (preferabil cu contrast), înainte de hepatectomie, a prezenţei unor eventuali noduli tumorali sateliţi la nivelul liniei de rezecţie sau în parenchimul restant. Obiectivul R0 trebuie urmărit şi dacă intervenţia chirurgicală implică o atitudine chirurgicală agresivă, care include rezecţii complexe, extinse la vena cavă inferioară [15, 38, 41] (fig. 51.140), rezecţii ale elementelor pediculului hepatic cu reconstrucţii ale organelor adiacente [42]. În acest fel, acest deziderat (R0) poate fi atins la aproape 60% dintre pacienţii rezecaţi [38].

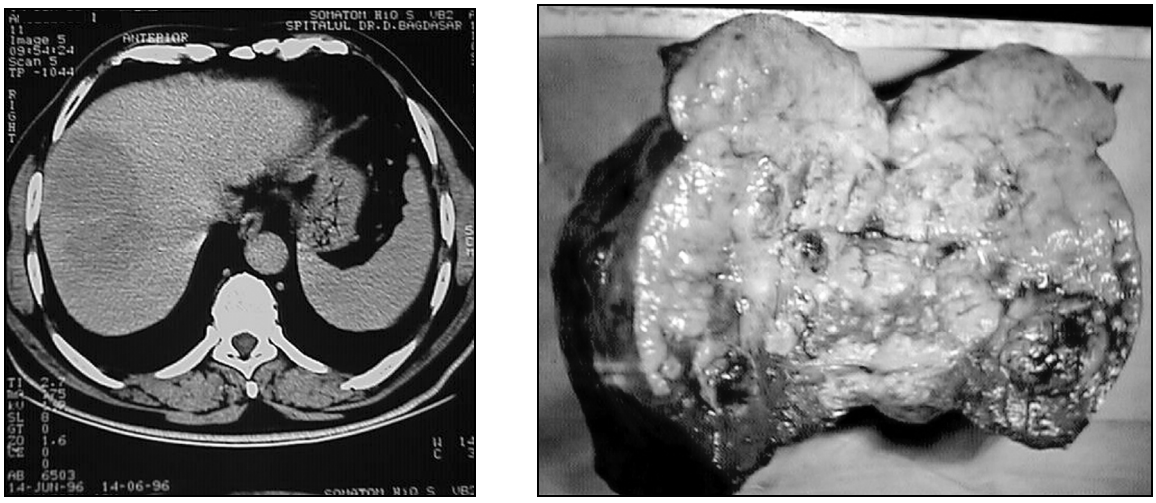


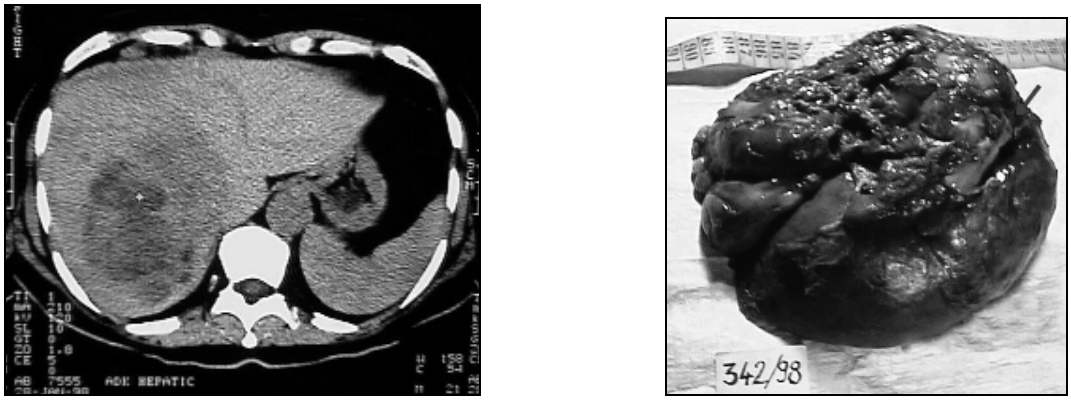
Figura 51.139. Voluminos CC intrahepatic – aspect TC şi piesă de hepatectomie dreaptă reglată.

În sprijinul unei atitudini agresive, autorii japonezi au raportat recent cazuri cu supraviețuire de peste 6 ani la pacienți la care s-a efectuat o hepatectomie stângă extinsă la lobul caudat, rezecția căii biliare principale şi limfadenectomie, cu reconstrucția venei porte sub excludere vasculară totală [43, 44].

În situația unor tumori voluminoase, care implică o rezecție majoră, uneori extinsă, cu riscul insuficienței hepatice postoperatorii datorată unui parenchim restant insuficient, este indicată embolizarea/ligatura portală în teritoriul hepatic ce urmează a fi rezecat [45] (fig. 51.141).

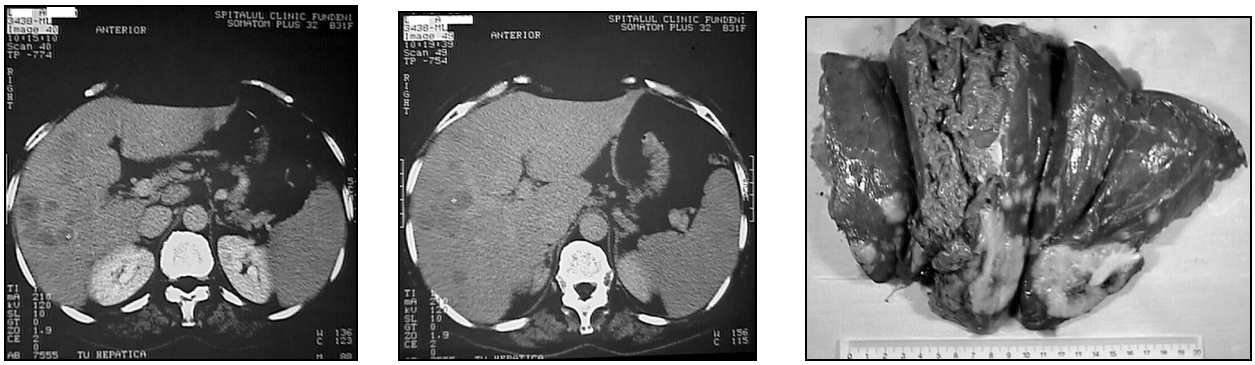
În ceea ce priveşte limfadenectomia efectuată de principiu, această atitudine este controversată. Se pare că acest gest chirurgical nu influențează supraviețuirea [46] şi nici rata recidivelor (majoritatea recidivelor survin intrahepatic).

Deşi au fost postulați unii factori de prognostic negativ (prezența nodulilor sateliți, a ganglionilor cu metastaze în pedicului hepatic, invazia macrovasculară), se consideră că aceştia nu reprezintă o contraindicație dacă rezecția tumorii este completă.



a b

Figura 51.140. Colangiocarcinom de lob drept cu extensie la segmentul IV şi invazie de venă cavă inferioară: a. aspect TC preoperator; b. piesa de rezecție. Hepatectomie dreaptă atipică extinsă şi rezecție de venă cavă (săgeata) cu cavo-cavo anastomoză T-T.

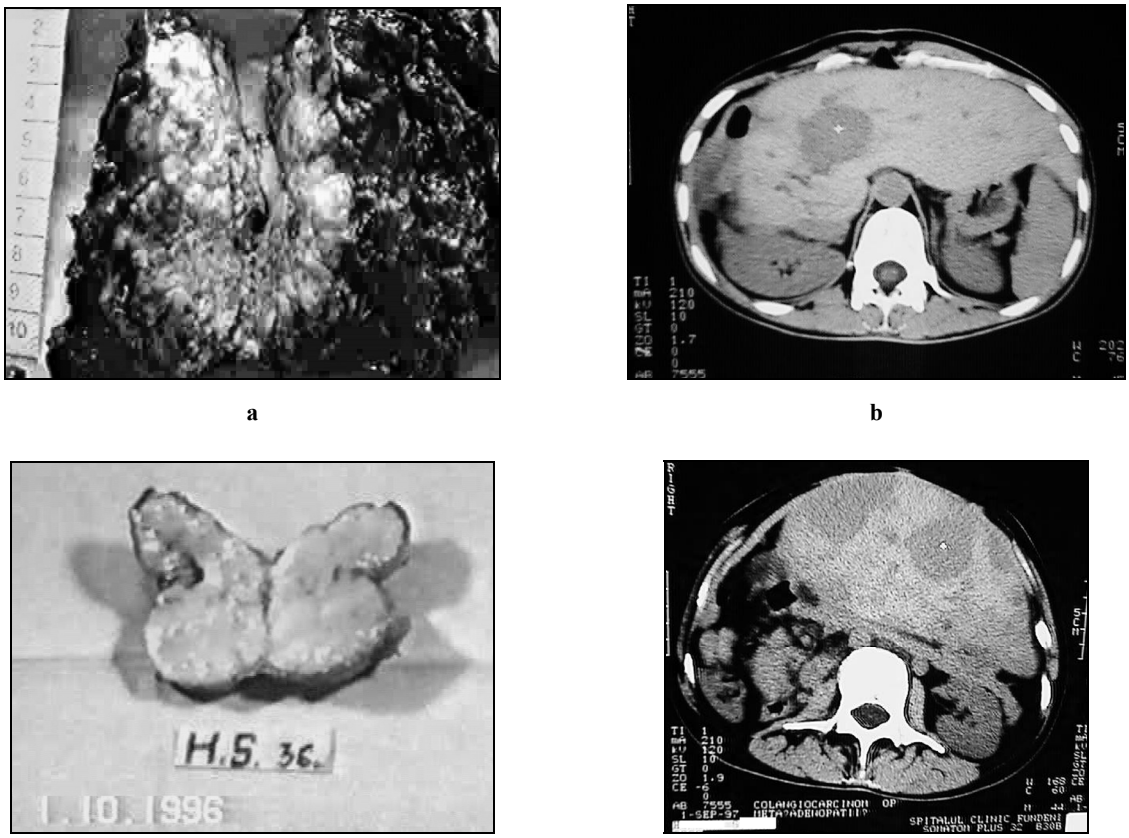


a b c

Figura 51.141. CC periferic multicentric: a. aspect TC inițial; b. aspect TC la o lună de la ligatura ramului drept portal, cu chimioterapie sistemică; c. piesa de hepatectomie dreaptă reglată.

Rezecția CCI implică adesea hepatectomii extinse, însoțite de proceduri biliare, vasculare sau de organe vecine; din acest motiv se acceptă rate ale morbidității şi ale mortalității de 33%, respectiv 7–10% [38] – mai ridicate decât cele acceptate în general în cazul rezecțiilor hepatice.

Recidiva după rezecție survine la aproximativ 46–61% dintre pacienți [39, 47] şi este mai frecventă la pacienții cu CCI formă proliferativă şi la cei cu tumori mai mari de 3 cm [47]. Modul de recidivă pare să respecte segmentația portală [48].



a b

c d

Figura 51.143. CC intrahepatic: a. piesă de hepatectomie dreaptă extinsă; b, c. recidivă la 6 luni postoperator – aspect TC, piesa de rerezecție; d. diseminări multiple intrahepatice la 12 luni postoperator (deces la 18 luni).

În seria de pacienți raportată de colectivul de la Essen [38], recidivele au survenit doar la pacienții cu tumori în stadiul II sau III TNM, nu şi la cei cu stadiu I, fapt ce subliniază necesitatea terapiei adjuvante la aceşti pacienți. Au fost comunicate rezecții iterative pentru recidive [15, 47, 48], cu supraviețuire acceptabilă doar în cazuri izolate (fig. 51.142). O alternativă propusă în tratamentul recidivelor este ablația cu radiofrecvență [49], chiar şi pe ficat transplantat [50].

Indicațiile transplantului de ficat rămân controversate: tumori nerezecabile, nediseminate, cu evoluție lentă, asocierea cirozei sau a bolii Caroli [13, 51–54]. Transplantul de la donator viu poate constitui o soluție în cazuri selecționate [13] dar rata crescută a recidivelor (35%) pune la îndoială indicația [55, 56].

Iradierea postoperatorie a fost încercată dar rezultatele sunt, în general, nesatisfăcătoare [57, 58]. De asemenea, chimioterapia a dovedit o eficiență redusă [59–61]. În CCI nerezecabile radioterapia extracorporeală conformațională tridimensională pare să prelungească supraviețuirea, în special dacă este asociată cu administrarea intraarterial hepatic de floxuridină [62, 63].

Terapii moderne, aflate încă în curs de evaluare sunt:

- chimioterapia moleculară (conversia genetică a precursorilor unor substanțe active terapeutic) combinată cu iradierea şi cu terapia fotodinamică [64, 65]
- tamoxifenul, datorită acțiunii sale de inhibiție a creşterii tumorale via receptorii pentru estrogen [66]
- administrarea de virusuri oncolitice – herpes simplex virus (HSV) modificat prin deleția unor gene de creştere, asociată cu radioterapia [67]. Pentru terapia genică cu adenovirusuri se urmăreşte restrângerea gamei potențiale de promotori genici prin

identificarea celor care au nivele crescute în CCI (cum ar fi TERT – *telomerase reverse transcriptase* sau Cytokeratina-19) [68].

SUPRAVIEȚUIRE. PROGNOSTIC

Prognosticul CCI este rezervat. La bolnavii netrataţi supravieţuirea nu depăşeşte 4 luni. Tumora invadează rapid structurile adiacente şi metastazează precoce.

Cu tratament, supravieţuirea la 5 ani se situează între 27–44%; durata medie a supravieţuirii este situată între 15–28 luni [18, 27, 57, 58, 69]. În experienţa Centrului de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic Fundeni supravieţuirea la distanţă a fost de 11,7 luni [15].

Tumorile descoperite precoce în mod întâmplător pot beneficia de o supravieţuire mai îndelungată [70]. În mod obişnuit însă supravieţuirea este relativ scurtă. O trecere în revistă a întregii literaturi până în 1995 găseşte numai 6 cazuri care au supravieţuit peste 5 ani de la rezecţia chirurgicală [70].

Factorii de prognostic negativi cei mai importanţi sunt consideraţi marginea de rezecţie pozitivă, prezenţa nodulilor sateliţi, invazia macro- sau microvasculară, invazia ganglionilor din hilul hepatic, nivelul seric scăzut preoperator al albuminei, absenţa mucobiliei şi a papilomatozei intraductale [27, 39, 40, 57, 58, 71–73]. Tumorile cu diametru mai mare de 5 cm sunt mai predispuse la recidivă [27]. Kawarada şi colab. au observat că după 5 ani nu supravieţuiesc decât pacienţii cu rezecţie curativă, fără metastaze limfoganglionare şi cu tumori bine diferenţiate [69]. Importanţa rezecţiei R0 este precizată şi de Ch. Broelsch şi colab. [38], care au raportat, chiar şi la pacienţii cu tumori avansate, o supravieţuire la 3 ani de 82%.

Markerii tumorali, măsuraţi prin studii imunohistochimice, sunt în prezent şi ei cercetaţi cu scopul găsirii unei corelaţii prognostice. Astfel, Aishima şi colab. a constatat că reactivitatea scăzută a CC intrahepatic la keratina 903 indică un prognostic favorabil [74]. Acelaşi autor a observat că tipul foveolar gastric CCI se asociază mai frecvent cu un comportament tumoral agresiv, în timp ce tipul glandular piloric este mai puţin agresiv [25]. Imunoreactivitatea crescută pentru VEGF-C (*vascular endothelial growth factor*-C) se asociază cu un prognostic sever, cu metastazare ganglionară şi invazie vasculară precoce [73].

Atât supravieţuirea la distanţă cât şi intervalul liber de boală sunt semnificativ mai mari în cazul colangiocarcinomului periferic decât în cazul colangiocarcinomului hilar [27]. Prognosticul diferă şi între colangiocarcinoamele intrahepatice cu sau fără invazie hilară. Studiind aceste două forme de CC intrahepatic Nakagohri şi colab. [22] au constatat că supravieţuirea la 5 ani a pacienţilor cu CC intrahepatic situat strict periferic era de 43% faţă de numai 4% la cei cu CC intrahepatice cu invazie hilară (p=0,005). Prognosticul diferit al celor două forme de CC intrahepatic se datorează marginilor de rezecţie pozitive, invaziei perineurale şi metastazelor ganglionare – mult mai frecvente în formele cu invazie secundară hilară.

În ceea ce priveşte supravieţuirea după transplant hepatic pentru CCI, spre deosebire de rezecţie, rezultatele globale sunt dezamăgitoare, dar în orice caz mai bune decât în cazul tratamentului paliativ. Astfel, la 3 ani supravieţuirea este de 58–77% iar la 5 ani de 35–65% [55, 75, 76].

CARCINOMUL MIXT HEPATO- ŞI COLANGIOCELULAR

Carcinomul mixt hepato- şi colangiocelular este o tumoră hepatică rară ce reprezintă 1–4% dintre tumorile maligne primitive hepatice. Prezintă caracteristici histologice, citologice şi imunohistochimice atât ale CHC cât şi ale CC. Şaizeci la sută dintre cazuri survin pe ficat cirotic [77].

Leziunea primară este de obicei înconjurată de noduli sateliţi. Structurile de CHC pot fi separate, adiacente sau intricate cu cele de CC.

Clinica este similară CHC. Dintre markerii tumorali, sunt crescuţi atât AFP şi CA 19-9 cât şi CEA.

Rezecţia chirurgicală reprezintă tratamentul de elecţie.

Prognosticul pacienţilor cu carcinom mixt este mai bun decât cel al pacienţilor cu CCI dar mai prost decât în cazul carcinomului hepatocelular [78] şi pare să fie mai nefavorabil în cazul tumorilor cu diferenţiere predominant colangiocelulară [79].

CHISTADENOCARCINOMUL BILIAR

Chistadenocarcinomul biliar se poate dezvolta din chistadenoame biliare [80, 81] sau în contextul bolii polichistice hepatice.

Sunt descrise două forme clinico-patologice: chistadenocarcinomul biliar ce apare la femei, cu o stromă de tip ovarian, mai puțin agresiv şi chistadenocarcinomul biliar la bărbați, cu evoluție agresivă, fatală [82]. Rareori insule de hepatocarcinom pot apărea pe fondul unui chistadenocarcinom biliar [83].

Leziunile chistice nu comunică cu arborele biliar, sunt voluminoase, cu proliferări papilare şi conținut mucinos.

Confuziile diagnostice cu chistul seros unic hepatic sau cu un chist hidatic hepatic nu sunt rare. Din acest motiv diagnosticul este adesea suspectat intraoperator şi confirmat histologic [81]. Totuşi, prezența proliferărilor papilare descrise imagistic şi markerul tumoral CA 19-9 crescut (în majoritatea cazurilor) pot orienta diagnosticul.

Rezecția hepatică este tratamentul de elecție deoarece simpla enucleere este urmată de recidivă sigură [84].

BIBLIOGRAFIE

1. Altemeier WA, Gall EA, Zinninger MM, *et al*. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. Arch Surg 1957;75:450-5.
2. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, *et al*. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. Am J Surg 1996;171:147-52; discussion 152-3.
3. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Hepatology 2001 Jun;33(6):1353-7.
4. McGlynn KA, Tarone RE, El Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006 Jun;15(6):1198-203.
5. West J, Wood H, Logan RF, Quinn M, Aithal GP. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. Br J Cancer 2006 Jun 5;94(11):1751-8.
6. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, *et al*. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. Gut 2001 Jun;48(6):816-20.
7. Terada T, Shimizu K, Izumi R, Nakanuma Y. Methods in pathology. p53 expression in formalin-fixed, paraffin-embedded archival specimens of intrahepatic cholangiocarcinoma: retrieval of p53 antigenicity by microwave oven heating of tissue sections. Mod Pathol 1994 Feb;7(2):249-52.
8. Tischoff I, Wittekind C, Tannapfel A. Role of epigenetic alterations in cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13(4):274-9.
9. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2006 Feb; 26(1):42-51.
10. Falco E, Nardini A, Celoria G, Briglia R, Stefani R, Gadducci G, *et al*. Caroli's disease associated with cholangiocarcinoma. A case of our own observation. Minerva Chir 1993;48:961-4.
11. Totkas S, Hohenberger P. Cholangiocellular carcinoma associated with segmental Caroli's disease. Eur J Surg Oncol 2000 Aug;26(5):520-1.
12. Lesurtel M, Regimbeau JM, Farges O, Colombat M, Sauvanet A, Belghiti J. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatolithiasis: an unusual association in Western countries. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002 Sep;14(9):1025-7.
13. Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Hayashi M, *et al*. Living-donor liver transplantation for Caroli's disease with intrahepatic adenocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001;8(3):284-6.
14. Shaib YH, El Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. Gastroenterology 2005 Mar;128(3):620-6.
15. Popescu I, Ciurea S, Herlea V, Croitoru A, Tulbure D, Georgescu S, *et al*. Peripheral cholangiocarcinoma: a four-year experience in a hepato-biliary unit. Rom J Gastroenterol 1999;8(1):15-23.
16. Stroescu C, Herlea V, Dragnea A, Popescu I. The diagnostic value of cytokeratins and carcinoembryonic antigen immunostaining in differentiating hepatocellular carcinomas from intrahepatic cholangiocarcinomas. J Gastrointestin Liver Dis 2006 Mar;15(1):9-14.
17. Eguchi H, Nagano H, Sakon M, Miyamoto A, Kondo M, Arai I, *et al*. A successful resection and long-term survival of a patient with intrahepatic recurrences of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: report of a case. Surg Today 2002;32(8):742-6.
18. Cherqui D, Tantawi B, Alon R, Piedbois P, Rahmouni A, Dhumeaux D, *et al*. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Results of aggressive surgical management. Arch Surg 1995;130:1073-8.
19. Herlea V, Popescu I, Zurac S, Ardelean C, Hytiroglou P, Hortopan M, *et al*. Diagnostic difficulties in peripheral cholangiocarcinoma. Ann Fundeni Hospital 1998;6(2-3):134-40.
20. Popescu I, Ciurea S, Herlea V, Croitoru A, Tulbure D, Georgescu S, *et al*. Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC): a three-year experience in a hepatobiliary unit. Sub

redacţia: Bismuth H, Galmiche JP, Huguier M, Jaeck D. 8th World Congress of the International Gastro-Surgical Club.Bologna: Monduzzi Editore S.p.A.; 1998. p. 1003-7.
21. Popescu I, Ciurea S, Herlea V, Boeti P. Liver metastases from thyroid cancer. Rom J Gastroenterol 2001;10(2): 119-22.
22. Nakagohri T, Asano T, Kinoshita H, Kenmochi T, Urashima T, Miura F, *et al*. Aggressive Surgical Resection for Hilar-invasive and Peripheral Intrahepatic Cholangiocarcinoma. World J Surg 2003 Mar;27(3):289-93.
23. Martin RC, Klimstra DS, Schwartz L, Yilmaz A, Blumgart LH, Jarnagin W. Hepatic intraductal oncocytic papillary carcinoma. Cancer 2002 Nov 15;95(10):2180-7.
24. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, Shuto T, *et al*. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. Hepatogastroenterology 2002 Mar;49(44):326-9.
25. Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y, Taguchi K, Taketomi A, Maehara Y, *et al*. Gastric mucin phenotype defines tumour progression and prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma: gastric foveolar type is associated with aggressive tumour behaviour. Histopathology 2006 Jul;49(1):35-44.
26. UICC. TNM - Clasificarea tumorilor maligne (ediţia a şasea). 6 ed. Ministerul Sănătăţii - Wiley - Liss (John Wiley & Sons, Inc.); 2005.
27. Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. Ann Surg 1998;227:70-9.
28. Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Intrahepatic cholangiocarcinoma: findings on spiral CT during arterial portography. Eur J Radiol 1994;19:37-42.
29. Torzilli G, Makuuchi M, Ferrero A, Takayama T, Hui AM, Abe H, *et al*. Accuracy of the preoperative determination of tumor markers in the differentiation of liver mass lesions in surgical patients. Hepatogastroenterology 2002 May; 49(45):740-5.
30. Harrison LE, Fong Y, Klimstra DS, Zee SY, Blumgart LH. Surgical treatment of 32 patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Surg 1998; 85:1068-70.
31. Inaba K, Suzuki S, Yokoi Y, Ota S, Nakamura T, Konno H, *et al*. Hepatic inflammatory pseudotumor mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a case. Surg Today 2003;33(9):714-7.
32. Ogawa T, Yokoi H, Kawarada Y. A case of inflammatory pseudotumor of the liver causing elevated serum CA19-9 levels. Am J Gastroenterol 1998 Dec;93(12):2551-5.
33. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1995;108:865-9.
34. Okuda H, Shiratori K, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M. Clinicopathologic features of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who are seropositive for alpha-fetoprotein-L3 and those with combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2006 May;21(5):869-73.
35. Tan CK, Podila PV, Taylor JE, Nagorney DM, Wiseman GA, Gores GJ, *et al*. Human cholangiocarcinomas express somatostatin receptors and respond to somatostatin with growth inhibition. Gastroenterology 1995;108:1908-16.
36. Yamamoto M, Ariizumi S, Otsubo T, Katsuragawa H, Katagiri S, Nakano M, *et al*. Intrahepatic cholangio-carcinoma diagnosed preoperatively as hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 2004 Aug 1;87(2): 80-3.
37. Kaneko T, Nakao A, Endo T, Itoh S, Harada A, Nonami T, *et al*. Intracaval endovascular ultrasonography for malignant hepatic tumor: new diagnostic technique for vascular invasion. Semin Surg Oncol 1996;12:170-8.
38. Lang H, Sotiropoulos GC, Fruhauf NR, Domland M, Paul A, Kind EM, *et al*. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. Ann Surg 2005 Jan;241(1):134-43.
39. Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. J Am Coll Surg 2001 Oct;193(4):384-91.
40. Jan YY, Yeh CN, Yeh TS, Chen TC. Prognostic analysis of surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma: two decades of experience at Chang Gung Memorial Hospital. World J Gastroenterol 2005 Mar 28;11(12):1779-84.
41. Nakagohri T, Konishi M, Inoue K, Oda T, Kinoshita T. Extended right hepatic lobectomy with resection of inferior vena cava and portal vein for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000;7(6):599-602.
42. Hui AM, Kawasaki S, Hashikura Y, Ishida K, Miyazawa MK, Makuuchi M. Long-term survival after surgery for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. Hepatogastroenterology 1997;44:813-6.
43. Akatsu T, Shimazu M, Kawachi S, Tanabe M, Aiura K, Wakabashi G, *et al*. Long-term survival of intrahepatic cholangiocarcinoma with hilar lymph node metastasis and portal vein involvement. Hepatogastroenterology 2005 Mar;52(62):603-5.
44. Asakura H, Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Ambiru S, Shimizu H, *et al*. Long-term survival after extended surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma with extensive lymph node metastasis. Hepatogastro-enterology 2005 May;52(63):722-4.
45. Popescu I, Ionescu M, Sârbu-Boeti P, Ciurea S, Braşoveanu V, Mihalcea A, *et al*. Rezecţie hepatică seriată: ligatură de venă portă cu rezecţie consecutivă. Chirurgia 2002;97(5):459-70.
46. Shimada M, Yamashita Y, Aishima S, Shirabe K, Takenaka K, Sugimachi K. Value of lymph node

dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Surg 2001 Nov;88(11):1463-6.
47. Yamamoto M, Takasaki K, Otsubo T, Katsuragawa H, Katagiri S. Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001;8(2):154-7.
48. Kurosaki I, Hatakeyama K. Repeated hepatectomy for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: report of two cases. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005 Jan;17(1):125-30.
49. Slakey DP. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma. Am Surg 2002 Apr;68(4):395-7.
50. Rai R, Manas D, Rose J. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma after orthotopic liver transplantation -- a case report. World J Gastroenterol 2005 Jan 28;11(4):612-3.
51. Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, Senzer N, Levy M, Husberg BS, *et al*. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? Am J Surg 1993;166:768-72.
52. Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Madariaga JR, *et al*. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg 1997;185:429-36.
53. Lieser MJ, Barry MK, Rowland C, Ilstrup DM, Nagorney DM. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 31- year experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998;5:41-7.
54. Jeyarajah DR, Klintmalm GB. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998;5:48-51.
55. Robles R, Figueras J, Turrion VS, Margarit C, Moya A, Varo E, *et al*. Liver transplantation for peripheral cholangiocarcinoma: Spanish experience. Transplant Proc 2003 Aug;35(5):1823-4.
56. Jonas S, Mittler J, Pascher A, Theruvath T, Thelen A, Klupp J, *et al*. Extended indications in living-donor liver transplantation: bile duct cancer. Transplantation 2005 Sep 27;80(1 Suppl):S101-S104.
57. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, *et al*. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Ann Surg 1996;224:463-75.
58. Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Wang CS, Chen MF, Chen TJ. Factors influencing survival after hepatectomy for peripheral cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 1996;43:614-9.
59. Carr BI, Flickinger JC, Lotze MT. Cholangiocarcinoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Principles & Practice of Oncology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1119-26.
60. Shimada M, Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Shirabe K, Maehara Y, *et al*. Chemosensitivity in primary liver cancers: evaluation of the correlation between chemosensitivity and clinicopathological factors. Hepatogastroenterology 1996;43:1159-64.
61. Lee GW, Kang JH, Kim HG, Lee JS, Lee JS, Jang JS. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. Am J Clin Oncol 2006 Apr;29(2):127-31.
62. Ben Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, *et al*. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. J Clin Oncol 2005 Dec 1;23(34):8739-47.
63. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, *et al*. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients. Cancer J 2006 Mar;12(2):113-22.
64. Wong Kee Song LM, Wang KK, Zinsmeister AR. Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) and hematoporphyrin derivative (HpD) in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model. Cancer 1998;82:421-7.
65. Pederson LC, Buchsbaum DJ, Vickers SM, Kancharla SR, Mayo MS, Curiel DT, *et al*. Molecular chemotherapy combined with radiation therapy enhances killing of cholangiocarcinoma cells in vitro and in vivo. Cancer Res 1997;57:4325-32.
66. Sampson LK, Vickers SM, Ying W, Phillips JO. Tamoxifen-mediated growth inhibition of human cholangiocarcinoma. Cancer Res 1997;57:1743-9.
67. Jarnagin WR, Zager JS, Hezel M, Stanziale SF, Adusumilli PS, Gonen M, *et al*. Treatment of cholangiocarcinoma with oncolytic herpes simplex virus combined with external beam radiation therapy. Cancer Gene Ther 2006 Mar;13(3):326-34
68. Lie AL, Bakker CT, Deurholt T, Hoekstra R, Wesseling JG, Afford SC, *et al*. Selection of tumour specific promoters for adenoviral gene therapy of cholangiocarcinoma. J Hepatol 2006 Jan;44(1):126-33.
69. Kawarada Y, Yamagiwa K, Das BC. Analysis of the relationships between clinicopathologic factors and survival time in intrahepatic cholangiocarcinoma. Am J Surg 2002 Jun;183(6):679-85.
70. Horie Y, Akamizu H, Nishimura Y, Maeda N, Kawasaki H, Kimura O, *et al*. Intrahepatic cholangiocarcinoma with a long-term survival of 12 years after surgical resection: report of a case and review of the literature. Hepato-gastroenterology 1995;42:506-9.
71. Chu KM, Lai EC, Al Hadeedi S, Arcilla CE, Jr., Lo CM, Liu CL, *et al*. Intrahepatic cholangiocarcinoma. World J Surg 1997;21:301-6.
72. Chen MF, Jan YY, Chen TC. Clinical studies of mucin-producing cholangiocellular carcinoma: a study of 22 histopathology-proven cases. Ann Surg 1998;227:63-9.
73. Park BK, Paik YH, Park JY, Park KH, Bang S, Park SW, *et al*. The clinicopathologic significance of the expression of vascular endothelial growth factor-C in intrahepatic cholangiocarcinoma. Am J Clin Oncol 2006 Apr;29(2): 138-42.
74. Aishima S, Asayama Y, Taguchi K, Sugimachi K, Shirabe K, Shimada M, *et al*. The utility of keratin 903 as a new prognostic marker in mass-forming-type intrahepatic cholangiocarcinoma. Mod Pathol 2002 Nov;15(11):1181-90.
75. Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yersiz H, *et al*. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. Liver Transpl 2001 Dec;7(12):1023-33.

76. Pascher A, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003;10(4):282-7.
77. Liver Cancer Study Group of Japan. Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan, 1994.
78. Koh KC, Lee H, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, *et al*. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. Am J Surg 2005 Jan;189(1):120-5.
79. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, *et al*. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. Cancer 2002 Apr 1;94(7):2040-6.
80. Florman SS, Slakey DP. Giant biliary cystadenoma: case report and literature review. Am Surg 2001 Aug;67(8):727-32.
81. Kinoshita H, Tanimura H, Onishi H, Kasano Y, Uchiyama K, Yamaue H. Clinical features and imaging diagnosis of biliary cystadenocarcinoma of the liver. Hepatogastroenterology 2001 Jan;48(37):250-2.
82. Horsmans Y, Laka A, Van Beers BE, Descamps C, Gigot JF, Geubel AP. Hepatobiliary cystadenocarcinoma without ovarian stroma and normal CA 19-9 levels. Unusually prolonged evolution. Dig Dis Sci 1997;42: 1406-8.
83. Hytiroglou P, Zurac S, Popescu I, Popovici D, Tănăsescu C, Saxena R, *et al*. Biliary cystadenocarcinoma with two types of tumour cells. Virchows Arch 2000;437(5):555-9.
84. Frameglia M, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, *et al*. Biliary cystadenocarcinoma resected by segment 3 and 4 hepatectomy. Hepatogastroenterology 1996;43:1029-34.

J. METASTAZELE HEPATICE

IRINEL POPESCU, SORIN ALEXANDRESCU

Datorită comportamentului biologic diferit şi rezultatelor diferite obţinute prin tratament chirurgical în cazul metastazelor hepatice (MH) în funcţie de tipul şi localizarea tumorii primitive, vor fi prezentate separat MH de cancer colorectal (MHCR), respectiv cele secundare unor tumori primare cu altă localizare.

METASTAZELE HEPATICE ALE CANCERULUI COLORECTAL

INTRODUCERE

Cancerul colorectal (CCR) este o afecţiune a cărei incidenţă este în creştere pe plan mondial, situându-se pe locul patru între cancerele adultului în Statele Unite, unde în 2005 au fost înregistrate peste 146 000 de cazuri noi. Totodată, reprezintă a doua cauză de deces prin cancer, după cancerul pulmonar, în 2005 înregistrându-se peste 56 000 de decese datorate acestei boli [1, 2]. Astfel, se estimează că aproximativ unul din şaisprezece americani vor dezvolta cancer colorectal în cursul vieţii, între 16 şi 25% dintre aceştia prezentând metastaze în momentul diagnosticării tumorii primare – metastaze sincrone [3]. În plus, o mare parte dintre cei care nu prezintă metastaze sincrone vor dezvolta ulterior metastaze – metacrone.

Metastazarea se produce în principal pe cale limfatică (ganglionii aflaţi de-a lungul venelor mezenterice superioară sau inferioară) şi sanguină (în special portală), primul „filtru" pentru celulele tumorale fiind cel hepatic [4]. Probabil că acesta este motivul pentru care ficatul este cel mai frecvent sediu al metastazelor cancerului colorectal (50–66%) [3, 4]. În ordinea frecvenţei urmează metastazele pulmonare (15%), peritoneale, cerebrale şi osoase.

EPIDEMIOLOGIE

Se apreciază că între 16 şi 25% [5] din pacienţii cu CCR prezintă MH încă din momentul diagnosticării tumorii primare (metastaze sincrone), în timp ce peste 30% din bolnavii de CCR diagnosticaţi în stadiul nemetastatic dezvoltă ulterior MH (metastaze metacrone). Astfel, se estimează că din cei 146 000 de pacienţi nou diagnosticaţi cu CCR în 2005 în Statele Unite, peste 73 000 (50%) vor dezvolta MH, iar la aproximativ 44 000 (30%) boala metastatică va fi localizată numai la nivelul ficatului [3].

DIAGNOSTIC

În cazul pacienţilor la care s-a stabilit diagnosticul de cancer colorectal se recomandă un bilanţ oncologic amănunţit, care să permită aprecierea preoperatorie a extensiei bolii. Astfel, evaluarea hepatică prin ecografie şi, la nevoie, tomografie computerizată (TC), precum şi cea pulmonară prin radiografie şi eventual TC sunt obligatorii. Atunci când pacientul relatează simptome sugestive pentru metastaze osoase sau cerebrale se recomandă completarea investigaţiilor cu scintigrafie osoasă sau TC cerebrală. Aceste investigaţii sunt necesare întrucât, aşa cum am amintit, aproximativ o cincime până la un sfert din pacienţii cu CCR prezintă metastaze încă din momentul diagnosticării tumorii primare, iar decelarea acestora are implicaţii majore în stabilirea conduitei terapeutice care va fi aplicată acestor cazuri. Chiar şi atunci când investigaţiile paraclinice nu au evidenţiat metastaze hepatice sincrone, se recomandă efectuarea de rutină a unei ecografii intraoperatorii, întrucât la aproximativ 15% din pacienţii cu MH sincrone acestea sunt decelate

numai prin această investigație („scăpând" explorărilor preoperatorii) [6] – este vorba în special de metastazele hepatice mai mici de 1 cm.

În cazul metastazelor metacrone, diagnosticul se stabileşte pe baza investigațiilor efectuate în cadrul programului de urmărire periodică post rezecție colorectală („*follow-up*"), scopul acestei supravegheri postoperatorii fiind tocmai acela de a diagnostica precoce o eventuală recidivă a bolii neoplazice.

În ultimele decade s-au înregistrat progrese semnificative în ceea ce priveşte mijloacele imagistice utilizate în detectarea metastazelor hepatice:

- *TC abdominală cu substanță de contrast* este prima investigație care trebuie efectuată atunci când se suspicionează existența metastazelor hepatice (fig. 51.144a). Caracteristic, în faza arterială a explorării metastazele se prezintă sub forma unor leziuni hipodense, bine sau imprecis delimitate, care prezintă uneori o captare mai accentuată în periferie a substanței de contrast. În faza portală metastazele se prezintă, de obicei, sub forma unor leziuni hipodense (comparativ cu parenchimul înconjurător). În cursul acestor două faze ale tomografiei, unele metastaze prezintă o „spălare" mai rapidă a periferiei, comparativ cu fazele tardive ale explorării [7]. Sensibilitatea metodei în diagnosticarea MHCCR se apropie de 80% [8, 9]. În plus, explorarea permite şi reconstrucția tridimensională, ceea ce oferă posibilitatea unei mai bune evaluări a raporturilor metastazei cu vasele intrahepatice. TC reprezintă deasemenea investigația de elecție pentru evaluarea ficatului după rezecția hepatică în scopul identificării unei eventuale recidive, precum şi pentru aprecierea eficienței chimioterapiei neoadjuvante (sistemice sau intraarteriale) sau a metodelor ablative [7]. Dezavantajele şi limitele investigației sunt reprezentate de faptul că iradiază pacientul, are o sensibilitate redusă în decelarea metastazelor cu diametrul mai mic de 1 cm şi nu poate fi efectuată la pacienții cu insuficiență renală sau alergici la substanța de contrast iodată [3]. Efectuată nativ (fără substanță de contrast), TC are o sensibilitate mult mai mică în detectarea MHCCR şi o specificitate scăzută (în multe cazuri neputând diferenția MH de alte leziuni intrahepatice).
- *Explorarea prin rezonanță magnetică (RM)* are cea mai mare sensibilitate în decelarea metastazelor hepatice, aceasta fiind estimată la 90% în cazul în care investigația se efectuează cu substanță de contrast (pe bază de Gadolinium) [10, 11]. Totodată, la ora actuală, specificitatea acestei metode în decelarea metastazelor hepatice este superioară oricărei alte explorări paraclinice [12]. Pe imaginile în ponderație T1, MH apar sub forma unor leziuni hipointense, în timp ce imaginile în ponderație T2 evidențiază MH sub forma unor leziuni hiperintense [3]. Principalele avantaje al RM față de TC sunt reprezentate de sensibilitatea şi specificitatea superioare, lipsa iradierii şi acuratețea mai mare în ceea ce priveşte stabilirea raporturilor cu elementele vasculo-biliare. Dezavantajele acestei metode sunt prețul ridicat, durata mai mare a explorării şi timpul mai îndelungat în care pacientul trebuie să-şi țină respirația [7]. Examinarea prin RM este recomandată atunci când caracterul leziunilor decelate prin TC este dubitabil sau atunci când pe baza simptomatologiei şi/sau a altor explorări paraclinice se ridică suspiciunea unor MH care nu au fost identificate prin TC.

După diagnosticarea metastazei/metastazelor hepatice trebuie completat bilanțul oncologic pentru a decela şi alte eventuale localizări ale bolii neoplazice (metastaze extrahepatice, tumori colorectale metacrone sau recidivă tumorală locoregională). În acest scop se recomandă efectuarea următoarelor investigații paraclinice:

- *Colonoscopie totală* – trebuie efectuată în cazul MHCCR metacrone apărute la pacienți care au mai mult de şase luni de la ultima explorare colonoscopică sau mai mult de şase luni de la intervenția chirurgicală adresată tumorii primare colorectale. Prin această investigație se urmăreşte detectarea sau excluderea unei tumori metacrone colorectale sau a unei recidive tumorale (localizată cel mai adesea la nivel anastomotic). Decelarea uneia

din aceste leziuni nu contraindică efectuarea rezecției hepatice, cu condiția ca tumora colorectală metacronă sau recidiva tumorală să se preteze la o rezecție cu viză radicală.

- *TC abdominală*, deşi este prima investigație care trebuie efectuată la un pacient la care se suspicionează MH, are o sensibilitate redusă (25%) în decelarea metastazelor peritoneale, motiv pentru care, atunci când există suspiciunea unor metastaze cu această localizare se recomandă efectuarea altor investigații. Totuşi, examinarea este utilă în decelarea eventualei recidive tumorale, deşi şi în acest caz, examinarea prin RM este mai fidelă.
- *Explorarea prin RM* are o sensibilitate superioară tomografiei computerizate în identificarea recidivei tumorale (în special în cazul localizării pelvine a acesteia) şi permite aprecierea cu mai mare acurateţe a raporturilor tumorii cu structurile anatomice adiacente (ex. vezica urinară, vasele iliace, sacrul etc.).
- *Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)* este investigația care oferă cea mai mare acurateţe în decelarea metastazelor extrahepatice. Astfel, în cazul metastazelor peritoneale, sensibilitatea acestei explorări este de 63% pentru leziunile mai mari de 1 cm [13] şi de 21% pentru cele mai mici de 1 cm [3]. Totuşi, în ceea ce priveşte sensibilitatea în decelarea metastazelor hepatice, această explorare nu pare a fi superioară rezonanței magnetice şi în plus, oferă mai puține informații referitoare la dispoziția spațială a acestora şi la raporturile lor cu structurile vasculare intrahepatice [14]. Din aceste considerente, PET–scan-ul este recomandat numai pentru identificarea mai bună a metastazelor extrahepatice, ceea ce permite o selecție corectă a pacienților şi implicit o creştere a ratei de supraviețuire la 5 ani după rezecția hepatică [4].
- *TC toracică* este recomandată pentru evaluarea existenței unor eventuale metastaze pulmonare. Atunci când sunt decelate metastaze pulmonare, această investigație permite aprecierea rezecabilității acestora, fapt cu implicații extrem de importante în stabilirea conduitei terapeutice, întrucât, la ora actuală, prezența metastazelor pulmonare care pot fi rezecate în totalitate nu mai reprezintă o contraindicație pentru rezecția metastazelor hepatice, fiind raportate supraviețuiri mediane de până la 87 de luni de la prima metastazectomie la pacienții la care s-a practicat rezecția seriată a metastazelor hepatice şi pulmonare [15] sau de 41 de luni după rezecția celei de a doua metastaze [16]. În cazul metastazelor pulmonare nerezecabile, rezecția hepatică nu mai este indicată, pacientul urmând a fi îndrumat către medicul oncolog în scopul aplicării tratamentului chimioterapic paliativ. Prin utilizarea noilor regimuri de chimioterapie, s-a reuşit în unele cazuri convertirea la rezecabilitate a metastazelor pulmonare, ceea ce a permis efectuarea într-un timp ulterior a rezecțiilor hepatică şi pulmonară cu viză curativă.
- *TC cerebrală*, necesară pentru identificarea metastazelor cerebrale, nu se efectuează de rutină la pacienții cu MHCCR, această investigație fiind rezervată cazurilor în care simptomatologia sugerează prezența acestor leziuni.
- *Scintigrafia osoasă* se efectuează numai într-un context clinic sugestiv pentru determinări secundare osoase (dureri osoase, semne de compresie medulară etc.).

Ținând cont de posibilitățile şi limitele fiecăreia dintre explorările imagistice, la Conferința de Consens asupra Tratamentului MHCCR organizată de *American Hepato-Pancreato-Biliary Association* (AHPBA) în ianuarie 2006 la San Francisco, cu ocazia Simpozionului pe tema Cancerelor Gastrointestinale, s-a stabilit următorul algoritm de investigație în cazul pacienților cu MHCCR:

- TC cu substanță de contrast, urmată, la pacienții la care se suspicionează metastaze extrahepatice sau recidivă tumorală, de PET-scan.
- Examinarea prin RM cu substanță de contrast pe bază de Gadolinium este recomandată numai în cazurile în care există incertitudini în privința prezenței sau raporturilor MH.

TRATAMENT

În prezent, tratamentul MHCCR este multimodal, implicând colaborarea între chirurg, oncolog şi chimioterapeut. Mijloacele terapeutice disponibile la ora actuală sunt reprezentate de: rezecţia hepatică, ablaţia prin hipertermie (radiofrecvenţă, microunde, laser) sau criochirurgie, chimioterapia sistemică sau loco-regională (administrarea de chimioterapice prin cateter introdus în artera hepatică) şi transplantul hepatic.

A. REZECŢIA HEPATICĂ

Pentru o lungă perioadă de timp rezecţia hepatică a fost asociată cu rate mari ale morbidităţii şi mortalităţii, motiv pentru care până în decada a şaptea a secolului trecut majoritatea pacienţilor cu MHCCR nu beneficiau de rezecţie hepatică. Odată cu înregistrarea unor progrese importante în chirurgia hepatică şi în mijloacele de reanimare şi terapie intensivă, materializate în scăderea ratelor mortalităţii postoperatorii sub 5%, din ce în ce mai mulţi chirurgi au început să practice rezecţia hepatică la pacienţii cu MHCCR. Analizând rezultatele înregistrate pe termen lung la aceşti pacienţi, majoritatea autorilor au constatat că rata supravieţuirii la 5 ani a acestora depăşea 20% [17–22], fiind net superioară celei înregistrate la pacienţii cu MHCCR trataţi nechirurgical. Iniţial unii autori au suspicionat că această diferenţă s-ar datora selecţiei cazurilor la pacienţii rezecaţi hepatic. Totuşi, analizând retrospectiv loturi diferite de pacienţi cu MHCCR rezecabile, dar la care nu s-a practicat rezecţia hepatică, Wagner [19] şi Scheele [23] au constatat că rata supravieţuirii la 5 ani a acestora nu a depăşit 2%. Deşi aceste rezultate sunt evident inferioare celor obţinute prin hepatectomie, singura modalitate prin care această controversă poate fi definitiv tranşată este aceea a elaborării unui trial randomizat care să compare eficienţa rezecţiei hepatice cu cea a chimioterapiei. Totuşi, un astfel de studiu este puţin probabil să fie iniţiat (din motive etice) până în momentul descoperirii unor regimuri chimioterapice mai eficiente, întrucât chiar şi prin introducerea noilor agenţi chimioterapici precum Oxaliplatin sau Irinotecan ratele supravieţuirii la 5 ani ale pacienţilor cu MHCCR trataţi nechirurgical rămân scăzute [24, 25]. Practic, în prezent, rezecţia hepatică (cu viză curativă) este tratamentul care asigură cele mai îndelungate rate ale supravieţuirii, cuprinse între 21 şi 58% la 5 ani [23, 26, 27], respectiv între 22 şi 24% la 10 ani [28, 29], fiind tratamentul de elecţie şi standardul în funcţie de care se apreciază eficacitatea oricărei alte metode terapeutice [30].

a. Indicaţiile rezecţiei hepatice

Pe baza unor studii mai vechi, la mijlocul anilor ’80 se considera că rezecţia hepatică este recomandabilă numai în cazul unor pacienţi care întruneau anumite criterii clinicopatologice favorabile, fiind contraindicată la pacienţii care prezentau următorii factori de prognostic nefavorabil: mai mult de trei MH, apărute la mai puţin de un an de la rezecţia tumorii primare, la care nu se putea obţine o margine de siguranţă de cel puţin 1 cm sau prezentau adenopatii hilare sau metastaze extrahepatice [31, 32]. O analiză critică a acestor studii a evidenţiat totuşi că un număr extrem de mic de pacienţi care întruneau aceste criterii de prognostic nefavorabil fuseseră incluşi în studii, iar în studiile iniţiale nu se efectuaseră analize multivariate. Din aceste motive, o serie de centre importante au început să efectueze rezecţii hepatice la un număr din ce în ce mai mare de pacienţi care prezentau astfel de factori clinicopatologici de prognostic nefavorabil, chiar dacă aceştia nu reprezentau nişte „candidaţi ideali” pentru rezecţia hepatică. Astfel, la începutul anilor ’90, majoritatea centrelor specializate în chirurgia ficatului considerau drept „candidaţi ideali” pentru rezecţia MHCCR pacienţii care întruneau următoarele criterii [33–35]:

- tumoră primară în stadiul A, B1 sau B2 (Astler-Coller)
- metastaze hepatice apărute la mai mult de 2 ani de la rezecţia tumorii primare
- mai puţin de 4 metastaze hepatice
- diametrul maxim al metastazelor mai mic de 5 cm
- nivelul plasmatic al ACE < 5 ng/ml
- absenţa diseminării neoplazice extrahepatice, dar nu excludeau de la rezecţia hepatică nici pacienţii care nu întruneau aceste criterii,

însă la care hepatectomia era posibil de efectuat în condiţii de siguranţă.

La începutul decadei actuale, odată cu prezentarea rezultatelor obţinute în aceste centre prin aplicarea unei abordări chirurgicale mai agresive a MHCCR, s-a constatat obţinerea unor supravieţuiri de peste 5 ani la numeroşi pacienţi care deşi nu întruneau aceşti factori de prognostic favorabil au fost rezecaţi hepatic [28, 36, 37].

Unele studii [29, 38] au arătat că metastazele hepatice sincrone au un prognostic mai puţin favorabil decât cele metacrone, Sugawara şi colab. [38] înregistrând o supravieţuire mediană de numai 2,7 ani la pacienţii cu metastaze hepatice sincrone, semnificativ mai mică decât cea înregistrată în grupul celor cu MHCCR metacrone (5,6 ani). Două studii [23, 34] în care au fost analizaţi peste 1000 de pacienţi cu MHCCR rezecate au arătat ca pacienţii cu metastaze sincrone au un prognostic similar celor cu metastaze metacrone decelate în primele 12 luni după rezecţia tumorii primare [23] şi chiar în primele 24 de luni în studiul multicentric al Asociaţiei Franceze de Chirurgie [34]. Aceste date i-au determinat pe aceşti autori să considere că adevăratele metastaze hepatice metacrone sunt cele diagnosticate după 12 luni (sau chiar 24 de luni) de la rezecţia tumorii primare. Totuşi, în unele studii mai recente [39, 40] nu s-au înregistrat diferenţe semnificative în privinţa supravieţuirii între diversele grupuri de pacienţi în funcţie de momentul apariţiei metastazelor hepatice, dacă aceştia au beneficiat de o rezecţie R0, iar ratele de supravieţuire la 5 ani de până la 35% [40] ale pacienţilor cu MHCCR sincrone justifică în mod incontestabil efectuarea rezecţiei hepatice la aceşti bolnavi.

Referitor la numărul metastazelor hepatice, deşi mai mulţi autori au evidenţiat rate ale supravieţuirii semnificativ mai bune în cazul bolnavilor cu mai puţin de 4 metastaze hepatice [38], există autori [36] care nu au constatat o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte supravieţuirea pacienţilor cu patru sau mai multe metastaze şi cea a celor care prezentau metastaze hepatice unice.

De asemenea, într-un articol publicat de Minagawa [36] nu s-au observat diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte supravieţuirea între diverse grupuri de pacienţi, în funcţie de diametrul maxim al tumorii.

Nivelul plasmatic al ACE care se corelează cu o supravieţuire mai redusă a fost raportat în mod diferit de diverşi autori (peste 50 ng/ml după Minagawa [40], peste 200 ng/ml după Fong [28]). Oricum, acest factor, care se corelează probabil cu un comportament biologic mai agresiv al tumorii primare, precum şi cu numărul şi dimensiunile metastazelor [41], nu a fost identificat drept factor de prognostic nefavorabil independent în urma analizelor multivariate [38].

În 1999, Fong şi colab. [28], analizând rezultatele obţinute prin rezecţia hepatică la 1001 pacienţi cu MHCCR, au identificat prin analize multivariate 7 factori cu valoare predictivă pentru evoluţia nefavorabilă a acestor pacienţi: margini invadate tumoral ale piesei de hepatectomie, prezenţa de determinări neoplazice extrahepatice, prezenţa metastazelor neoplazice în ganglionii din jurul tumorii primare (N1, N2), apariţia metastazelor la mai puţin de 12 luni de la rezecţia tumorii primare, metastaze hepatice multiple, diametrul maxim al metastazelor mai mare de 5 cm, nivelul plasmatic al ACE > 200 ng/ml. Ultimii cinci dîntre aceşti factori au fost incluşi într-un scor de risc clinic (*clinical risk score* – CRS) care se calculează prin acordarea unui punct fiecăruia din aceşti parametri şi s-a observat că acest scor este înalt predictiv pentru evoluţia în timp a pacienţilor cu MHCCR. Astfel, la nici un pacient cu scor de 5 nu s-a înregistrat o supravieţuire îndelungată, în schimb, unii pacienţi cu scoruri de 3 sau 4 au avut o evoluţie favorabilă pe termen lung. Pe baza acestor observaţii, autorii consideră că inclusiv la pacienţii cu scoruri cuprinse între 3 şi 5 rezecţia hepatică nu trebuie contraindicată, dar sugerează că aceştia ar putea beneficia de aplicarea unor regimuri agresive de chimioterapie neoadjuvantă sau postoperatorie [28].

Practic, în prezent, nefiind identificaţi anumiţi factori clinico-biologici care să aibă o valoare prognostică certă, nu este posibilă selecţionarea unui grup de pacienţi cărora cu siguranţă rezecţia

hepatică nu le va oferi un beneficiu real în ceea ce priveşte supravieţuirea [42], hepatectomia trebuie propusă tuturor pacienţilor la care se poate realiza o rezecţie fără ţesut restant (R0), în condiţii de siguranţă [43]. Asistăm, practic, la o schimbare a paradigmei în privinţa modului de a defini rezecabilitatea: dacă până nu cu mult timp în urmă rezecabilitatea se aprecia în funcţie de volumul parenchimului hepatic care urma a fi rezecat şi de numărul şi dimensiunile leziunilor ce trebuiau îndepărtate, în prezent rezecabilitatea se apreciază în funcţie de calitatea şi cantitatea parenchimului hepatic restant. Practic, în loc ca rezecabilitatea să fie definită prin „ceea ce se rezecă", ea este acum definită în funcţie de „ceea ce rămâne".

Astfel, în cadrul Conferinţei de Consens de la San Francisco din 2006 s-a stabilit că MHCCR sunt considerate rezecabile atunci când prin evaluarea preoperatorie se anticipează că:

- Leziunile pot fi rezecate complet
- Cel puţin două segmente hepatice adiacente pot fi păstrate integral, cu vascularizaţie şi drenaj biliar indemne
- Ficatul restant are un volum adecvat.

b. Evaluarea preoperatorie a rezecabilităţii MHCCR

Aceasta are în vedere aprecierea calităţii şi cantităţii parenchimului hepatic restant şi a prezenţei şi rezecabilităţii determinărilor neoplazice extrahepatice.

Evaluarea calităţii parenchimului hepatic se bazează pe determinarea nivelului plasmatic al transaminazelor, al bilirubinei şi enzimelor de colestază (fosfataza alcalina, gamma-glutamil-transpeptidaza), precum şi pe rezultatele testelor de coagulare. Atunci când pe baza acestor determinări şi/sau a contextului anamnestic (infecţie cu virusuri hepatitice, consum excesiv de alcool, multiple cure de chimioterapie) se suspicionează existenţa unei funcţii hepatice alterate, se recomandă efectuarea unei puncţii-biopsie hepatică şi/sau a testului cu verde de indocianină (ICG R_{15}). Ultimul este util pentru a putea aprecia cantitatea de parenchim hepatic ce poate fi rezecată în condiţii de siguranţă la un pacient cirotic [4]. Astfel, la pacienţii cu ICG $R_{15} < 10\%$ pot fi rezecate cu un risc minor patru segmente hepatice, la pacienţii cu ICG R_{15} cuprins între 11 şi 20% se pot rezeca în condiţii de siguranţă numai 2 segmente hepatice, iar la pacienţii cu ICG R_{15} cuprins între 21 şi 30% poate fi rezecat doar un segment hepatic. Valorile ICG $R_{15} > 30\%$ contraindică rezecţia hepatică [44]. Trebuie totuşi amintită incidenţa semnificativ mai mică a MH la pacienţii cu cancer colorectal infectaţi cu virusuri hepatitice (VHB sau VHC), comparativ cu pacienţii cu cancer colorectal neinfectaţi [45].

Evaluarea cantitativă a parenchimului restant este recomandabilă ori de câte ori se ia în calcul efectuarea unei hepatectomii extinse şi se efectuează pe baza TC abdominale preoperatorii. Calcularea volumului viitorului ficat restant (*future liver remnant* – FLR) se exprimă sub forma unui procent din volumul hepatic total (*total liver volume* – TLV). Măsurarea directă prin TC a TLV a fost considerată nerelevantă pentru aprecierea procentuală a volumului viitorului ficat restant [46], motiv pentru care au fost propuse mai multe formule de calculare a TLV. Cea mai precisă a fost considerată, pe baza unei metaanalize [47], formula elaborată de Vauthey [48], în care se ţine cont de existenţa unei corelaţii liniare între TLV şi suprafaţa corporală (TLV = –794.41 + 1267,28 × suprafaţa corporală). Raportul dintre volumul FLR calculat pe baza TC preoperatorii şi TLV estimat prin diverse formule poartă denumirea de volum standardizat al FLR. Pe baza unei serii prospective s-a stabilit că la pacienţii cu ficat normal din punct de vedere funcţional, volumul standardizat minim al FLR care permite efectuarea în condiţii de siguranţă a unei rezecţii hepatice este de cel puţin 25% [49]. La pacienţii cu multiple cure de chimioterapie sistemică (ce prezintă anumite modificări ale parenchimului hepatic induse de chimioterapie), volumul standardizat minim al FLR trebuie să reprezinte, după unii autori, cel puţin 30% din TLV estimat [50].

Evaluarea rezecabilităţii metastazelor extra-hepatice. Un alt aspect ce trebuie luat în consideraţie este prezenţa sau absenţa metastazelor extrahepatice. Dacă în trecut prezenţa acestora era considerată o contraindicaţie absolută a rezecţiei hepatice, s-a observat că în cazuri selectate, în

care este posibilă rezecția cu viză curativă a tuturor metastazelor hepatice şi extrahepatice, aceasta este recomandabilă, putându-se obține supraviețuiri îndelungate. Astfel, în studiul retrospectiv al Asociatei Franceze de Chirurgie s-au înregistrat supraviețuiri de peste 5 ani ale unor astfel de pacienți [34], iar, mai recent, Elias şi colab. [51] au înregistrat rate ale supraviețuirii la 5 ani de 29% în cazuri selectate de pacienți cu metastaze concomitente hepatice şi extrahepatice de cancer colorectal, la care s-a putut efectua o rezecție simultană completă a țesutului tumoral (R0). Într-un alt articol publicat în 2005 de colectivul de la Institutul Gustave Roussy [52] s-a arătat că numărul total de metastaze (intra sau extrahepatice) pare a fi un factor prognostic mai important decât prezența sau absența metastazelor extrahepatice. Astfel, în funcție de numărul total de metastaze rezecate (indiferent de localizarea acestora) ratele supraviețuirii la 5 ani au fost semnificativ diferite (p=0,002): 38% la pacienții cu cel mult 3 metastaze, 29% la pacienții cărora le-au fost rezecate între 4 şi 6 metastaze şi 18% la pacienții cu mai mult de şase metastaze rezecate. Cu toate acestea, în astfel de cazuri, selectia pacienților trebuie sa fie foarte riguroasă, fiind recomandată rezecția metastazelor în special la cei cu boală stabilă sau responsivă la chimioterapia sistemică şi la care, prin evaluarea preoperatorie, se estimează că este fezabilă rezecția completă a metastazelor hepatice şi a localizărilor extrahepatice ale bolii neoplazice (R0).

În pofida evaluării preoperatorii amănunțite, datorită faptului că investigațiile imagistice preoperatorii nu au sensibilitate şi specificitate de 100%, anumiți pacienți considerați rezecabili pe baza explorărilor preoperatorii au prezentat în momentul celiotomiei leziuni care au contraindicat rezecția hepatică. Pornind de la această constatare, Grobmyer şi colab. [53] au elaborat un scor bazat pe criterii clinico-paraclinice, în funcție de care se recomandă efectuarea unei explorări laparoscopice anterior efectuării laparotomiei. În plus, în cursul laparoscopiei se poate efectua şi ecografie intraoperatorie, care prezintă o sensibilitate superioară explorărilor preoperatorii în decelarea metastazelor hepatice. Avantajul acestei abordări este acela că pacienții la care explorarea laparoscopică evidențiază leziuni ce contraindică rezecția hepatică vor avea o durată mai scurtă de spitalizare şi tratamentul chimioterapic va fi inițiat mai precoce. În calcularea scorului propus de aceşti autori se acordă câte un punct fiecăruia dintre următorii parametri: tumora primară cu metastaze ganglionare (N1 sau N2), apariția metastazelor hepatice în primul an după rezecția tumorii primare, metastaze hepatice multiple, metastază hepatică mai mare de 5 cm şi nivelul plasmatic al ACE de peste 200 ng/ml. S-a constatat că atunci când acest scor este mai mare sau egal cu 2 laparoscopia poate aduce beneficii, întrucât procentul de pacienți nerezecabili depăşeşte 10%, fiind cu atât mai mare cu cât scorul este mai mare; cel mai mare beneficiu se înregistrează la pacienții cu scor de 4 sau 5, la care rata de nerezecabilitate depăşeşte 24% [53]. Chiar şi prin efectuarea unei laparoscopii exploratorii o parte din pacienții considerați rezecabili în urma laparoscopiei au prezentat leziuni nerezecabile în momentul laparotomiei.

c. Momentul rezecției hepatice

Pentru MHCCR metacrone rezecția hepatică este recomandată de majoritatea autorilor chiar din momentul diagnosticării acestora (după efectuarea bilanțului preoperator care să stabilească rezecabilitatea). Totuşi, datorită constatării că pacienții cu MHCCR care nu răspund la chimioterapia neoadjuvantă nu au un beneficiu semnificativ în urma rezecției hepatice [54], există autori care recomandă chimioterapia neoadjuvantă chiar şi în cazul metastazelor hepatice metacrone inițial rezecabile, apărute la pacienți care cumulează o serie de factori de prognostic nefavorabil, deşi aceasta nu şi-a dovedit eficacitatea. Teoretic, aceasta ar permite aprecierea „*in vivo*" a chimiosensibilității metastazelor şi ar putea ghida chimioterapia post-rezecție hepatică [55].

În cazul MHCCR sincrone au existat şi continuă să existe controverse referitoare la momentul optim al rezecției hepatice.

Până în anii '80 şi chiar după aceea, numeroşi autori [56–59] au recomandat rezecția inițială a

tumorii primare, urmând ca rezecţia hepatică să se efectueze după un interval de supraveghere a evoluţiei tumorii primare, în care pacientul efectua chimioterapie (rezecţie hepatică amânată). Această atitudine era justificată prin faptul că rezecţia simultană a tumorii primare şi a metastazelor hepatice era grevată de rate mai mari ale morbidităţii [60] şi mortalităţii şi datorită imposibilităţii selecţiei cazurilor se presupunea că ar determina rate inferioare ale supravieţuirii pe termen lung.

Ulterior, odată cu înregistrarea unor progrese importante în chirurgia hepatică, materializate în rate reduse ale mortalităţii (sub 5%) şi morbidităţii (sub 20%) [42, 61], unii autori [62] au recomandat, în cazuri selectate, efectuarea rezecţiei simultane (a tumorii primare şi a metastazelor hepatice) în centre specializate în chirurgia hepatică. Iniţial, rezecţia simultană era recomandată în principal pacienţilor cu tumori primitive localizate la nivelul colonului drept şi metastaze hepatice care nu impuneau o hepatectomie majoră [42]. S-a constatat că la aceşti pacienţi ratele morbidităţii, mortalităţii şi supravieţuirii au fost similare cu cele înregistrate în cazul rezecţiei amânate, înregistrându-se chiar un uşor avantaj în privinţa supravieţuirii (nesemnificativ statistic) pentru rezecţia simultană [42]. Astfel, Jaeck D. în 1999 a raportat o supravieţuire mediană de 39,4 luni în cazul rezecţiei simultane şi de 26 de luni în cazul rezecţiei amânate, supravieţuirea la 3 ani fiind de 43% şi respectiv 36% în cele două loturi [42].

Datorită acestor rezultate foarte bune, o serie de autori [38, 63, 64] au decis efectuarea rezecţiilor simultane şi la pacienţi cu cancer de colon stâng sau de rect şi/sau metastaze hepatice sincrone care necesitau hepatectomii majore. Rezultatele obţinute au arătat că rezecţia simultană nu creşte mortalitatea şi morbiditatea şi oferă rate de supravieţuire similare rezecţiei amânate, chiar şi în cazul pacienţilor la care se practică rezecţii ale colonului stâng sau rectului şi/sau hepatectomii majore.

O serie de condiţii trebuie însă îndeplinite pentru a putea realiza rezecţiile simultane în siguranţă [33]:

a. pregătirea preoperatorie a colonului trebuie să fie corect efectuată;
b. calea de abord trebuie să fie confortabilă. În acest sens, pentru tumorile localizate la nivelul colonului drept se poate efectua o incizie bisubcostală [62] (sau mediană/ pararectală dreaptă, eventual branşată subcostal drept). Pentru tumorile de colon stâng sau rect se utilizează o incizie mediană care poate fi branşată, la nevoie, subcostal drept. O alternativă promiţătoare pentru tumorile cu această din urmă localizare, pe care o preferăm în momentul de faţă, o reprezintă realizarea rezecţiei colice/rectale pe cale laparoscopică şi utilizarea unei incizii subcostale drepte pentru efectuarea rezecţiei hepatice (se evită astfel inciziile delabrante ale peretelui abdominal). Atunci când metastazele hepatice sunt situate în segmente accesibile abordării laparoscopice, acestea pot fi rezecate tot prin celioscopie;
c. efectuarea rezecţiei şi anastomozei colice/ rectale anterior rezecţiei hepatice pentru a evita edemul peretelui colonic (produs prin eventuala clampare a pedicului hepatic) care ar stânjeni efectuarea anastomozei. În plus, o eventuală contaminare peritoneală masivă în cursul rezecţiei colorectale ar contraindica hepatectomia;
d. pacienţii să fie operaţi electiv şi nu în urgenţă, în condiţiile unor complicaţii ale tumorii primare (ocluzie sau perforaţie), întrucât acestea cresc riscul anestezico-chirurgical.

Aşadar, chiar şi în prezent, este preferabil ca rezecţia hepatică să se efectueze uneori la un anumit interval de timp (de obicei 3–6 luni) după rezecţia tumorii primare (rezecţie amânată).

Practic, rezecţia amânată poate fi recomandată din următoarele motive:

- raţiuni care ţin de riscul anestezico-chirurgical:
  - pacienţi care se prezintă ca urgenţe chirurgicale (datorită complicaţiilor tumorii primare)
  - pacienţi cu tumori rectale pentru a căror rezecţie sunt necesare intervenţii laborioase
  - pacienţi vârstnici, cu comorbidităţi importante
  - pacienţi cu afecţiuni hepatice, la care rezecţia simultană a tumorii primare şi a metastazelor hepatice creşte riscul hepatectomiei

- raţiuni oncologice – acesta continuă să fie un subiect controversat la ora actuală, existând autori care recomandă de principiu rezecţia amânată, partizani ai rezecţiei amânate în cazuri selectate (prezenţa unor factori de prognostic peiorativ) şi autori care recomandă rezecţia simultană ori de câte ori aceasta se poate executa în condiţii de siguranţă, indiferent de prezenţa sau absenţa anumitor factori de prognostic nefavorabil.

Principalul argument al primilor este acela că în perioada „de supraveghere" se poate aprecia comportamentul biologic al tumorii, ceea ce permite o mai buna selecţie a cazurilor. Astfel, diminuarea numărului sau a dimensiunilor MH este o dovadă a chemoresponsivităţii acestora şi reprezintă o indicaţie certă pentru rezecţia hepatică. În plus, această evoluţie sub polichimioterapie poate permite efectuarea unor rezecţii hepatice curative prin hepatectomii mai puţin întinse, care vor permite prezervarea unui volum de parenchim hepatic mai mare şi permite totodată ghidarea chimioterapiei postoperatorii [55]. Din contră, apariţia de noi metastaze hepatice sau creşterea în dimensiuni a celor preexistente ar denota un comportament biologic agresiv al tumorii şi ar reprezenta o contraindicaţie a rezecţiei hepatice.

Această atitudine terapeutică a fost din ce în ce mai puţin acceptată în centrele specializate în chirurgia hepatică, unde se înregistrează rate similare ale morbidităţii şi mortalităţii după rezecţiile simultane şi amânate, intrucât hepatectomia este singurul tratament potenţial curativ, iar pacienţilor cărora li se recomanda rezecţia amânată şi ale căror MH cresc sub chimioterapie li se refuză practic şansa singurului tratament care le-ar putea oferi o supravieţuire îndelungată [62]. Datorită faptului că imuno-supresia secundară intervenţiei asupra tumorii primare poate stimula proliferarea celulelor metastatice [65] putând transforma unele MH iniţial rezecabile în metastaze nerezecabile, ca şi prin prisma aspectelor socio-economice şi a celor legate de calitatea vieţii este preferabilă efectuarea unei singure operaţii, Elias D. [66] consideră ilogică atitudinea clasică de amânare a rezecţiei hepatice, cu atât mai mult cu cât şansa de a depista noi metastaze hepatice în acest interval este de numai 5–10%. În plus, într-un studiu publicat de grupul de la *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* s-a observat că nu s-au înregistrat diferenţe semnificative în privinţa supravieţuirii între pacienţii cu MHCCR sincrone la care s-a practicat rezecţia hepatică după o perioadă în care s-a efectuat chimioterapie neoadjuvantă şi cei la care între rezecţia tumorii primare şi a metastazelor hepatice nu s-a efectuat chimioterapie [67]. Aceste rezultate au fost confirmate într-un articol publicat recent de Minagawa şi Makuuchi [40].

Totuşi, unii dintre aceşti autori au început să-şi nuanţeze atitudinea în ultimii ani, odată cu înregistrarea unor rezultate modeste la anumite subgrupuri de pacienţi care prezentau factori de prognostic nefavorabil. Astfel, Tanaka şi colab. [68] au arătat că polichimioterapia neoadjuvantă a îmbunătăţit supravieţuirea la pacienţii cu MHCCR multiple bilaterale. De asemenea, în 2000, Fujita şi colab. [69] au arătat că nici un pacient care a prezentat invazie neoplazică în şase sau mai mulţi ganglioni din jurul tumorii primare nu a înregistrat o supravieţuire de 5 ani după rezecţia metastazelor hepatice. Rata supravieţuirii acestor pacienţi a fost similară celei înregistrată în cazul pacienţilor la care nu s-a putut efectua o rezecţie curativă. De aceea, autorii menţionaţi consideră că nu este recomandabil să se practice rezecţia simultană a MHCCR la acest grup de pacienţi, urmând ca ei să efectueze, dupa rezecţia tumorii primare, chimioterapie (sistemică sau/şi intraarterială). Dacă sub chimioterapie boala nu progresează, rezecţia hepatică este recomandată. În 2006, Minagawa, Makuuchi şi colab. [40] au identificat, într-o serie de pacienţi cu MHCCR sincrone, drept cel mai important factor prognostic în privinţa supravieţuirii prezenţa metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici din jurul tumorii primare. Astfel, invazia neoplazică a 4 sau mai mulţi ganglioni peritumorali (N2) a fost asociată cu o supravieţuire la 5 ani de cel mult 22% (la pacienţii cu mai puţin de 4 metastaze hepatice sincrone), iar pacienţii aflaţi în stadiul N2 şi care prezentau 4 sau mai multe metastaze hepatice au avut o supravieţuire mediană de 19 luni şi o rată a

supraviețuirii la 5 ani de 0%. Aceasta a fost similară cu rata supraviețuirii înregistrată la pacienții cu MHCCR care au beneficiat numai de chimioterapie paliativă, fapt ce i-a determinat pe aceşti autori, care încă din anii ’80 practicau rezecția simultană a MHCCR sincrone, să-si reconsidere acum atitudinea şi să afirme că, la pacienții aflați în stadiul N2, este preferabilă o selecție a cazurilor prin chimioterapie neoadjuvantă [40].

Asistăm practic, în prezent, la o atitudine mai nuanțată în privința rezecției simultane a MHCCR sincrone, anumite centre cu mare experiență în chirurgia hepatică recomandând rezecția amânată a metastazelor hepatice sincrone (după polichimioterapie neoadjuvantă) la pacienții care prezintă factori de prognostic nefavorabil (mai mult de 4 metastaze hepatice bilaterale, 4 sau mai mulți ganglioni din jurul tumorii primare invadați neoplazic).

Oricum, în absența unui studiu prospectiv randomizat este imposibil de stabilit superioritatea uneia dintre aceste atitudini, deşi în contextul ratelor extrem de scăzute ale morbidității şi mortalității rezecțiilor hepatice obținute în centre specializate şi a unei supraviețuiri similare, rezecția simultană a câştigat tot mai mulți adepți.

d. Tipul rezecției hepatice

În cazul MHCCR rezecția hepatică trebuie să îndeplinească două obiective, întrucâtva contradictorii. Pe de o parte trebuie să fie suficient de largă pentru a îndepărta întreg țesutul tumoral (cu o margine de siguranță oncologică), iar pe de altă parte trebuie să fie cât mai „economică” posibil în privința parenchimului hepatic netumoral, pentru a evita insuficiența hepatică postoperatorie şi a permite o eventuală hepatectomie iterativă în caz de recidivă a metastazelor hepatice.

Aceste obiective pot fi îndeplinite fie printr-o hepatectomie atipică, fie printr-o hepatectomie reglată (pentru îndeplinirea celui de-al doilea obiectiv enunțat mai sus, se tinde ori de cate ori este posibil să se efectueze în locul unei hepatectomii majore o rezecție segmentară – uni- sau bisegmetectomie). Alegerea uneia sau a celeilalte modalități de rezecție continuă sa fie un subiect controversat. În timp ce Scheele [30] a constatat că hepatectomiile anatomice scad incidența rezecțiilor neradicale (R1 sau R2) şi oferă o rată a supraviețuirii semnificativ superioară rezecțiilor non-anatomice, grupul de la *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* a înregistrat un uşor avantaj în privința supraviețuirii pentru rezecțiile non-anatomice [28]. Totuşi, majoritatea autorilor [70] nu au înregistrat diferențe semnificative între rezecțiile anatomice şi cele non-anatomice, atât timp cât ele au permis obținerea unei margini de siguranță de cel puțin 1 cm. În general, alegerea tipului de rezecție depinde de numărul, dimensiunile, topografia şi, într-o oarecare măsură, de aspectul macroscopic al metastazei [33]. În legatură cu acest ultim aspect se consideră că metastazele bine delimitate pot fi rezecate cu o margine de siguranță mai redusă (dar nu mai mică de 1 cm), în timp ce pentru cele multiple, care se prezintă sub forma unei tumori înconjurată de noduli sateliți este recomandabilă o limită de siguranță mai largă [71]. Cu toate acestea, Kokudo N şi colab. [72] care au analizat rata recidivei hepatice la nivelul tranşei de secțiune în funcție de lărgimea marginii de siguranță au constatat că aceasta este de 13,3% (6/45) atunci când marginea de siguranță este mai mica de 2 mm, 2,8% (1/36) pentru o margine de siguranță de 2–4 mm, şi respectiv 0% (0/102) atunci când aceasta depăşeşte 4 mm. Aceiaşi autori au arătat că prezența micrometastazelor în jurul MHCCR macroscopice nu este frecventă, iar atunci când acestea sunt prezente se localizează în imediata vecinătate a marginilor tumorale (la mai puțin de 5 mm). Întrucât rezecția hepatică este singurul tratament cu viză curativă, iar rata recidivei la nivelul tranşei hepatice este de circa 6% în cazul unei margini de siguranță de numai 2 mm, este considerată legitimă efectuarea rezecției hepatice chiar şi atunci când nu se poate efectua o hepatectomie cu o limită de siguranță de 1 cm, dar la care marginile de rezecție nu sunt invadate tumoral (R0). Această situație este întâlnită în special în cazul MHCCR localizate în proximitatea venelor hepatice, în cazul metastazelor voluminoase, al celor multiple, sau al metastazelor hepatice recidivate după rezecție hepatică [72].

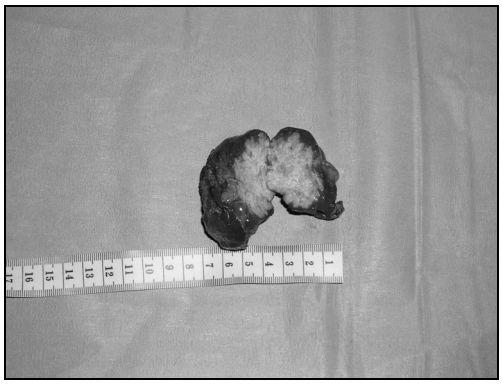
În cazul MHCCR care invadează structurile anatomice adiacente, sau atunci când metastazele hepatice sunt asociate cu recidiva locală a cancerului colorectal sau cu metastaze extrahepatice,

pentru efectuarea unei rezecţii curative este necesară o atitudine mai agresivă.

Pentru MHCCR care invadează viscerele de vecinătate (colon, stomac, diafragm, suprarenala dreaptă) se recomandă rezecţiile pluriviscerale ori de câte ori obiectivul R0 poate fi astfel atins.

Invazia venei cave inferioare sau a venelor hepatice nu mai reprezintă o contraindicaţie a rezecţiei hepatice [33]. Invazia venei cave inferioare poate fi rezolvată fie prin rezecţii laterale ale acesteia cu cavorafie, fie prin rezecţii segmentare urmate de interpoziţie de proteză din Goretex (fig. 51.143) [73].

a



b

Figura 51.143. A doua rezecţie hepatică iterativă la un pacient cu o metastază hepatică de cancer colonic (recidivată a doua oară), care invada vena cava inferioară, glanda suprarenală dreaptă şi hemidiafragmul drept a. piesa de hepatectomie dreaptă extinsă la lobul caudat, în bloc cu suprarenalectomie dreaptă, rezecţie de venă cavă inferioară şi hemidiafragm drept; b. refacerea venei cave inferioare prin interpoziţie de grefon de Gore-tex).

Venele hepatice pot fi de asemenea rezecate, sub rezerva existenţei unui drenaj venos de supleere [33]. Chiar şi atunci când acesta este absent sau insuficient, unii autori [74, 75] recomandă rezecţia datorită posibilităţii reconstrucţiilor vasculare cu grefon venos sau cu proteze. Hannoun L, Sauvanet şi Pichlmayr, arată că în cazuri excepţionale, se poate apela chiar la tehnici chirurgicale *in vivo-ex situ* [76, 77] sau, mai rar, *ex vivo* [78].

În unele situaţii, pentru obţinerea obiectivului R0, poate fi necesară rezecţia segmentară a elementelor vasculare ale pediculului hepatic, cu reconstrucţie vasculară (autologă sau cu interpoziţie de proteze) [79].

Ratele de supravieţuire înregistrate la pacienţii cu metastaze hepatice invazive la care s-a efectuat o rezecţie R0 nu sunt semnificativ diferite de cele consemnate în cazul MHCCR neinvazive [29], ceea ce justifică aceste rezecţii complexe.

e. Recidiva după rezecţia hepatică

După rezecţia MHCCR s-au înregistrat rate de recidivă a bolii neoplazice de circa 60–70% [80, 81]. Din totalul cazurilor de recidivă neoplazică 30–44% sunt reprezentate de recidive localizate numai la nivelul ficatului, aproximativ 23% din pacienţi prezintă recidivă hepatică şi extrahepatică şi circa 35% prezintă numai recidivă extrahepatică [28, 31, 35, 81]. Mai multe studii [82, 83] au evidenţiat că majoritatea cazurilor de recidivă hepatică se produc în primii 2–3 ani după rezecţia metastazelor hepatice. În 2003, Topal şi colab. [81] au observat că recidiva hepatică este neobişnuită la mai mult de 2 ani după rezecţia metastazelor hepatice, în timp ce recidiva extrahepatică apare cu aceeaşi frecvenţă de-a lungul întregii perioade de urmărire. Această rată mare a recidivei hepatice după rezecţia metastazelor hepatice şi intervalul relativ scurt la care aceasta se produce se explică, probabil, prin existenţa unor metastaze hepatice oculte în momentul efectuării primei rezecţii hepatice. Aceasta denotă imprecizia mijloacelor actuale de investigaţie preoperatorie în ceea ce priveşte decelarea acestor metastaze oculte. Totodată, incidenţa crescută a metastazelor extrahepatice şi

faptul că acestea apar uniform ca frecvență în timp, sugerează că boala este generalizată încă din momentul diagnosticului, celulele neoplazice grefându-se şi devenind decelabile după un interval variabil de timp, sub influența unor factori încă necunoscuți.

Rezecția iterativă a metastazelor hepatice recidivate, privită cu mare circumspecție în urmă cu 15–20 de ani, s-a impus tot mai mult în ultima decadă, datorită rezultatelor foarte bune raportate de tot mai mulți autori. Astfel, s-a constatat că, deşi mai dificilă din punct de vedere tehnic decât rezecția hepatică inițială datorită modificării raporturilor anatomice, rezecția iterativă se poate efectua în prezent în centre specializate în chirurgia ficatului cu rate ale morbidității şi mortalității similare cu ale rezecției hepatice inițiale. În plus, sunt raportate din ce în ce mai multe cazuri de rezecții ale celei de a doua şi chiar a treia recidive hepatice. Eficiența rezecțiilor iterative a fost dovedită de numeroase studii [84–92] care au evidențiat rate ale supraviețuirii la 5 ani cuprinse între 30 şi 41% şi o supraviețuire mediană cuprinsă între 32 şi 46 de luni [93]. Aceste rezultate i-au determinat pe unii autori să afirme că într-un fel, rezecția iterativă permite „să dai ora înapoi" [4]. Petrowsky şi colab. [90] au observat că supraviețuirea a fost semnificativ mai bună la pacienții cu metastaze hepatice solitare şi la cei ale căror metastastaze aveau diametrul maxim mai mic de 5 cm. Fahy B. şi Jarnagin W. consideră că factorii cei mai importanți în selecția pacienților în vederea efectuării unei rezecții hepatice iterative sunt: posibilitatea de a practica o rezecție R0, metastazele solitare de mici dimensiuni şi, posibil, intervalul dintre prima rezecție hepatică şi apariția recidivei hepatice [94].

Uneori, când rezecția MH recidivate nu se poate efectua, se poate recomanda ablația prin mijloace fizice a acestora, dar rezultatele, aşa cum se va arăta în continuare, sunt evident inferioare rezecției hepatice, dar superioare tratamentului chimioterapic [39].

Practic şi la pacienții cu MHCCR recidivate hepatectomia iterativă cu exereza completă a țesutului tumoral (R0) rămâne singura variantă de tratament potențial curativ [95].

Unii autori recomandă, în cazuri selectate, intervenția chirurgicală, chiar şi la pacienți cu recidivă neoplazică hepatică şi extrahepatică, la care se poate efectua rezecția completă a tuturor formațiunilor tumorale [4].

f. Urmărirea postoperatorie

Având în vedere rata înaltă de recidivă a bolii neoplazice după rezecția curativă a MHCCR, se recomandă o urmărire postoperatorie riguroasă.

Aceasta are în vedere efectuarea:

- TC abdominale, pelvine şi de torace (sau cel puțin a ecografiei abdomino-pelvine şi a radiografiei pulmonare) la fiecare 3–6 luni în primii 2 ani şi apoi la fiecare 6–12 luni în următorii 3 ani. Atunci când ecografia abdomino-pelvină sau/şi radiografia pulmonară ridică suspiciunea unei recidive neoplazice, TC devine obligatorie;
- colonoscopiei la un an postrezecție hepatică, apoi la fiecare 2 ani dacă prima nu a evidențiat polipi, sau anual dacă s-au identificat polipi colonici la prima;
- dozarea ACE la 3 luni în primii 2 ani, la 6 luni în următorii 3 ani.

Acest program de urmărire postoperatorie are drept scop identificarea cât mai precoce a recidivei, într-un stadiu care ar putea permite efectuarea unei reintervenții cu viză radicală. Din nefericire, de multe ori, chiar şi prin această urmărire postoperatorie, la momentul decelării recidivei aceasta este nerezecabilă. Cu toate acestea, aplicarea cât mai rapidă a chimioterapiei în cazul recidivei nerezecabile poate să ducă la prelungirea supraviețuirii, mai ales în prezent, când sunt disponibile tot mai multe chimioterapice a căror eficiență a fost dovedită.

Se speră ca în viitor, prin respectarea riguroasă a acestui program de urmărire postoperatorie şi prin aplicarea unei conduite terapeutice agresive în momentul decelării recidivei neoplazice, supraviețuirea pacienților cu MHCCR să se îmbunătățească semnificativ.

g. Conversia la rezecabilitate

În pofida extinderii frontierelor rezecției hepatice, majoritatea autorilor au constatat că în urma bilanțului preoperator numai aproximativ 20% din pacienții cu MHCCR prezintă leziuni rezecabile în momentul diagnosticării acestora, restul de 80% neputând beneficia de hepatectomii curative (R0), fiind considerați nerezecabili.

Cauzele nerezecabilității sunt reprezentate de:

- Prezența unei metastaze unice voluminoase, a cărei rezecție ar lăsa un parenchim hepatic insuficient
- Prezența a numeroase metastaze diseminate în ambii lobi, a căror rezecție completă ar lăsa o cantitate insuficientă de parenchim hepatic
- Metastaze localizate în imediata vecinătate a venelor hepatice sau a bifurcației trunchiului venei porte şi a căror rezecție nu ar permite prezervarea vascularizației a cel puțin două segmente hepatice adiacente.

Pentru aceşti pacienți, până în urma cu 10–15 ani singurul tratament era reprezentat de chimioterapia paliativă, care avea drept scop prelungirea supraviețuirii, fără a le oferi însă şansa curabilității. Chiar şi prin introducerea noilor agenți chimioterapici precum Oxaliplatinul şi Irinotecanul, deşi ratele supraviețuirii s-au ameliorat, rezultatele sunt încă modeste comparativ cu rezultatele rezecției hepatice. Din acest motiv, s-au imaginat o serie de modalități terapeutice care să permită conversia la rezecabilitate a metastazelor hepatice inițial nerezecabile [96]. Acest obiectiv poate fi atins prin următoarele metode:

1. Hepatectomie după embolizarea/ligatura ramului portal al hemificatului la nivelul căruia se găseşte cea mai mare parte a masei tumorale (în general este vorba de hemificatul drept), în scopul producerii unei hipertrofii compensatorii a hemificatului contralateral [97, 98] a fost introdusă în practică de Makuuchi, care a efectuat-o inițial pentru colangiocarcinoame hilare [99]. Dacă volumetria de reevaluare efectuată la 4–6 săptămâni după embolizarea portală evidențiază un volum al parenchimului hepatic rezidual de peste 25–30% din volumul hepatic total, rezecția hepatică poate fi efectuată. Prin aplicarea acestei metode terapeutice Jaeck şi colab. [100] au înregistrat o rată de rezecabilitate de 71% într-un studiu efectuat pe 24 de pacienți aflați în această situație. Supraviețuirea pacienților rezecați după embolizarea portală a fost similară celei înregistrate la pacienții operați *d'emblée*.
2. Rezecție hepatică seriată incluzând embolizarea/ligatura portală. În această variantă în primul timp se realizează rezecția metastazelor situate în parenchimul hepatic care va fi păstrat (hemificatul stâng) şi ligatura sau embolizarea ramului portal al hemificatul ce va fi rezecat în timpul doi (ramul drept portal) (fig. 51.144b). În al doilea timp se va efectua hepatectomia dreaptă (fig. 51.144d) (eventual extinsă la segmentul IV), după obținerea unei hipertrofii suficiente a hemificatului stâng (fig. 51.144c). Aplicând această metodă D. Jaeck şi colab. [100] au arătat că rata de supraviețuire la pacienții cu metastaze hepatice în ambii lobi, nerezecabile *d'emblée*, este similară cu a celor rezecați într-un singur timp.
3. Rezecție hepatică seriată fără embolizare portală, descrisă de R. Adam şi colab. [101]. Aceasta constă în rezecția cât mai multor metastaze în primul timp, urmată în timpul doi, după obținerea unei regenerări hepatice, de rezecția metastazelor restante. Între cei doi timpi operatori pacienții urmează chimioterapie. Prin această modalitate terapeutică, la 13 pacienți tratați astfel s-a obținut o supraviețuire la 3 ani de 35%. În cazul pacienților cu metastaze multiple la care este indicată, din diverse motive, o intervenție seriată colorectală, cu ocazia rezecției colorectale pot fi abordate metastazele rezecabile printr-o hepatectomie minoră, urmând ca, în al doilea timp (cu ocazia restabilirii tranzitului intestinal), să fie rezecate metastazele restante.

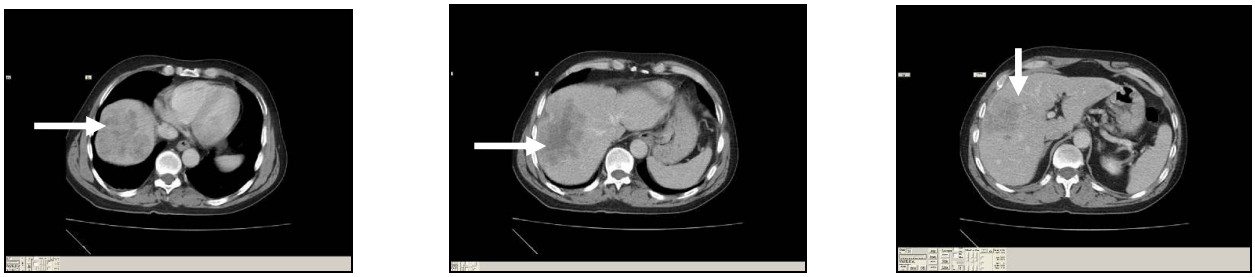


Figura 51.144 a. Aspectul tomografic preoperator al unei metastaze hepatice voluminoase localizată la nivelul hemificatului drept şi prezența unei alte metastaze hepatice în segmentul III (volumul hemificatului stâng, incluzând şi MH din segmentul III = 486 cm^3).

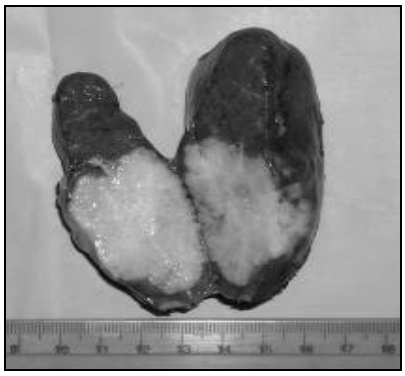


Figura 51.144b. În cursul primei intervenții s-a practicat rezecția metastazei din segmentul III şi ligatura ramului drept portal (piesa de hepatectomie atipică segment III).

Figura 51.144c. Reevaluarea tomografică la 6 săptămâni după ligatura ramului drept portal – creşterea volumului parenchimului hepatic rezidual cu 31% (637 cm^3–36% din volumul hepatic total).

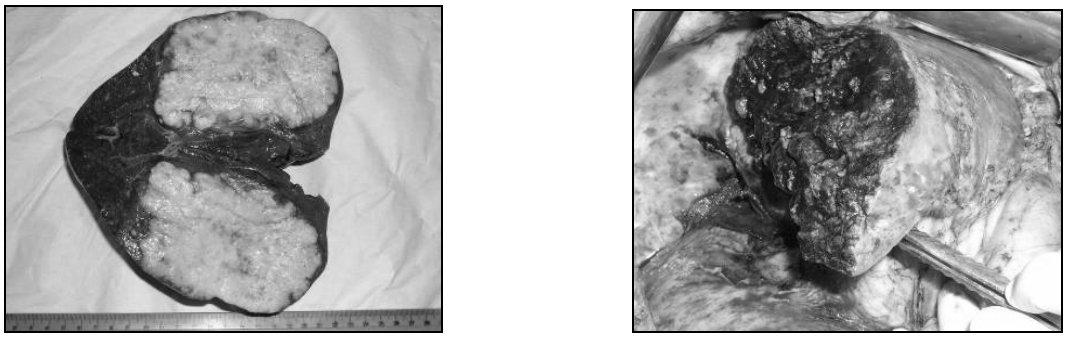


Figura 51.144d. Piesa de hepatectomie dreaptă şi aspectul ficatului restant (la sfârşitul celei de a doua intervenții).

4. Rezecție hepatică după chimioterapie neoadjuvantă şi conversia la rezecabilitate a metastazelor hepatice inițial nerezecabile. Până în urmă cu 20 de ani, când regimul chimioterapic aplicat pacienților cu MHCCR nerezecabile era bazat pe 5-Fluorouracil (5-FU) şi Acid folinic, ratele de răspuns la acest tratament erau extrem de modeste (sub 25%) [102], rareori înregistrându-se o scădere a dimensiunilor metastazelor care să permită rezecția ulterioară a acestora. Prin introducerea noilor agenți chimioterapici precum Oxaliplatin şi Irinotecan s-au obținut rate de răspuns net superioare (aproximativ 50%) [24, 25, 103] şi s-a observat că la un număr mai mare de pacienți dimensiunile metastazelor au scăzut suficient de mult astfel încât să permită rezecția cu viză curativă a acestora [104]. În urmă cu aproximativ 10 ani Bismuth şi colab. [105] au arătat că la un procent de aproximativ 14% din pacienții cu MHCCR inițial nerezecabile la care s-a aplicat tratament chimioterapic cu 5-Fluorouracil, Acid folinic şi Oxaliplatin s-a obținut o reducere a dimensiunilor şi/sau a numărului metastazelor, care a permis ulterior efectuarea rezecției cu viză curativă a acestora. Odată cu utilizarea tot mai frecventă a Oxaliplatinului şi a Irinotecanului ca tratament de primă linie la pacienții cu MHCCR inițial nerezecabile, precum şi a chimioterapiei intraarteriale, aceste rezultate au fost obținute şi în alte centre [50, 106–110]. Morbiditatea întregistrată la pacienții care au devenit rezecabili după chimioterapie neoadjuvantă a fost mai mare decât cea înregistrată la pacienții cu MHCCR inițial rezecabile la care s-au practicat hepatectomii majore [111–113], dar ratele mortalității au fost similare [111]. În plus, rata supraviețuirii la 5 ani obținută la aceşti pacienți a fost similară celei înregistrată la pacienții cu MHCCR inițial rezecabile, fiind cuprinsă între 35 şi 40% [105, 107]. Aceste rezultate justifică pe deplin efectuarea unor eforturi susținute pentru a oferi pacienților cu MHCCR inițial nerezecabile regimuri de chimioterapie care să includă Irinotecanul sau/şi Oxaliplatinul, în scopul creşterii şansei acestora de a deveni rezecabili. Ratele mai mari ale morbidității pot fi explicate prin modificările microvasculare de tipul dilatației sinusoidale şi prin leziunile de necroză şi/sau atrofie hepatocitară induse de chimioterapia sistemică preoperatorie [111].

Dacă după primele 2–3 cure de chimioterapie se înregistrează un răspuns materializat în scăderea dimensiunilor sau/şi a numărului metastazelor hepatice, chimioterapia este recomandabil să fie continuată până în momentul în care explorările imagistice evidențiază rezecabilitatea. Continuarea chimioterapiei dincolo de acest moment poate fi riscantă din două motive:

- În situația în care sub chimioterapie se obține dispariția completă a metastazelor, aceasta nu semnifică „sterilizarea" completă a parenchimului hepatic. Un studiu efectuat la Spitalul Ambroise Pare [114] pe pacienții cu MHCCR inițial nerezecabile care nu au mai fost evidențiate la explorările imagistice după chimioterapie neoadjuvantă a arătat că în 25% din aceste cazuri la momentul laparotomiei s-a evidențiat țesut tumoral rezidual macroscopic la nivelul unde se aflaseră MH despre care se presupunea că au „dispărut". În plus, la peste 80% din pacienții care nu prezentau în cursul explorării intraoperatorii țesut tumoral rezidual macroscopic, s-a observat prezența de focare microscopice de celule tumorale viabile pe piesa de hepatectomie de la nivelul zonei în care au fost descrise inițial metastazele. Mai mult, la pacienții la care zonele unde fuseseră descrise inițial MH nu au fost rezecate, rata recidivei locale la 1 an a fost de 78%. Aceste date arată că în majoritatea cazurilor răspunsul „complet" la chimioterapie, apreciat pe baza examenului TC, nu este echivalent cu vindecarea şi justifică pe deplin efectuarea rezecției hepatice imediat ce aceasta este posibilă, pentru a nu lăsa pe loc focare de celule tumorale viabile.

- Atunci când chimioterapia a fost extinsă până la momentul în care nu mai este eficientă, este preferabil, dacă pacientul a devenit rezecabil, să nu se mai introducă a doua linie de chimioterapie, întrucât rata de răspuns la aceasta nu depăşeşte 10%, iar riscul ca metastazele să crească si să devină din nou nerezecabile („închiderea ferestrei de oportunitate pentru rezecţia hepatică") este foarte mare, pierzându-se astfel şansa unei rezecţii potenţial curative.

Adăugarea la regimurile de chimioterapie care includ 5-FU, Acid folinic, Oxaliplatin sau/şi Irinotecan a anticorpilor monoclonali de tipul Cetuximabului (anticorp monoclonal anti-EGFR) sau Bevacizumabului (anticorp monoclonal anti-VEGF) pare să sporească eficacitatea acestora, ceea ce se traduce în rate de răspuns mai mari şi se speră că astfel va putea creşte rata de conversie la rezecabilitate a pacienţilor cu MHCCR nerezecabile [104]. Principalele dezavantaje ale acestor anticorpi monoclonali sunt reprezentate de riscul mai mare de sângerare intra şi postoperatorie şi de cicatrizarea mai dificilă a plăgilor, motiv pentru care tratamentul cu aceşti agenţi biologici trebuie întrerupt cu cel puţin 28 de zile înaintea operaţiei.

5. Rezecţie hepatică asociată cu ablaţia prin mijloace fizice a MHCCR nerezecabile (din parenchimul restant), care constă în rezecţia celor mai voluminoase metastaze printr-o hepatectomie majoră şi distrucţia prin hipertermie a celor de dimensiuni reduse situate în ficatul restant [115]. Rata recidivei hepatice după acest tratament (aproximativ 28% la 21 de luni de supraveghere) a fost semnificativ mai mare decât după rezecţia hepatică completă a MHCCR (11% în acelaşi interval de timp) [116], iar rata recidivei locale (la nivelul zonei de unde a fost distrusă sau rezecată metastaza) a fost de asemenea mai mare după rezecţia hepatică asociată cu ablaţie (5%) decât după rezecţia hepatică completă (2%) [39]. De asemenea, rata supravieţuirii globale a fost semnificativ mai mică la pacienţii la care s-a practicat rezecţie asociată cu ablaţie (43% la 3 ani şi 36% la 4 ani) decât la cei la care s-a putut efectua o rezecţie completă (R0) a metastazelor hepatice (73% la 3 ani şi 65% la 4 ani) [39]. Cu toate acestea, rata de supravieţuire a pacienţilor la care s-a practicat un tratament combinat (rezecţie şi ablaţie) a fost semnificativ mai mare decât a pacienţilor trataţi numai prin chimioterapie [39], motiv pentru care această metodă terapeutică este recomandabilă atunci când nu se poate efectua o rezecţie R0. Totuşi, Rivoire şi colab. [108] au arătat că pe un lot de 57 de pacienţi cu MHCCR iniţial nerezecabile s-au obţinut rate similare ale supravieţuirii la pacienţii [33] la care după chimioterapie neoadjuvantă s-a putut efectua o rezecţie R0 a metastazelor şi la cei [24] la care s-a efectuat rezecţie asociată cu crioterapie.

B. ABLAŢIA PRIN MIJLOACE FIZICE

Distrucţia MHCCR prin hipertermie reprezintă o metodă alternativă de tratament la pacienţii la care rezecţia hepatică nu este fezabilă [117]. Ablaţia prin hipertermie se poate efectua prin utilizarea curenţilor de radiofrecvenţă, cu microunde sau cu laser. În ultimii ani, ablaţia cu radiofrecvenţă a fost metoda cel mai larg utilizată, motiv pentru care cele mai multe articole referitoare la eficienţa ablaţiei prin mijloace fizice se referă de fapt la eficienţa ablaţiei cu radiofrecvenţă.

Distrucţia prin hipertermie poate fi efectuată percutanat, prin laparotomie sau ghidată laparoscopic.

În opinia celor mai mulţi autori dimensiunea tumorilor nu trebuie să depăşească 6 cm [118], dar există şi autori care recomandă ablaţia hipertermică şi la tumori de dimensiuni mai mari, dacă acestea nu depăşesc 50% din volumul întregului ficat [119].

Numărul leziunilor ce pot fi distruse prin hipertermie este recomandabil să fie de maxim 5 leziuni, dar există şi excepţii, Curley [118] raportând distrucţia a 15 metastaze hepatice.

Invazia şi proximitatea tumorii cu vasele mari (tumori aflate în proximitatea vărsării venelor hepatice în vena cavă inferioară) nu reprezintă

criterii de excludere a pacienților de la ablația hipertermică [119]. Pentru tumorile situate la mai puțin de 1 cm de placa hilară, procedeul este recomandabil a fi evitat, deoarece ductele biliare mari nu tolerează hipertermia, putând rezulta fistule sau stricturi biliare tardive [118].

Cantitatea de energie necesară pentru ablația metastazelor este superioară celei utilizate în cazul carcinoamelor hepatocelulare, întrucât acestea sunt lipsite de capsulă, tind să infiltreze țesuturile şi sunt bine vascularizate, fapt care favorizează disiparea căldurii, limitând încălzirea corespunzătoare a tumorii [120]. Injectarea salină peritumorală înaintea intervenției [120], folosirea electrozilor cu ace expandabile şi ocluzia vasculară (manevra Pringle sau excluderea vasculară totală) sunt metode de creştere a eficienței distrucției prin hipertermie.

Pentru urmărirea în timp real a distrucției tumorale este utilizată ecografia (unii autori recomandând chiar rezonanța magnetică în acest scop [121]), iar pentru aprecierea mai exactă a rezultatelor se pot efectua CT sau IRM la 24 de ore postdistrucție [120]. Eficacitatea acestei metode terapeutice poate fi apreciată şi prin măsurarea nivelului seric al ACE, care scade la valori normale dacă procedeul a fost eficient.

Studii comparative între ablația prin radiofrecvență şi cea cu microunde raportează efecte terapeutice similare şi rate apropiate ale complicațiilor [122].

Morbiditatea a fost apreciată la circa 20% [116], principalele complicații ale acestei metode fiind: hemoragia, abcesul hepatic, insuficiența hepatică (la pacienți cu rezervă funcțională hepatică redusă şi metastaze voluminoase).

Datorită riscului de dezvoltare a unui abces hepatic la nivelul leziunii distruse prin hipertermie, ablația termică nu este recomandată în cazul anastomozelor bilio-enterale sau al rezecțiilor intestinale simultane [123].

Metoda percutanată este grevată de riscul apariției recidivelor la nivelul traiectului electrodului la 0,5 % dintre pacienții cu metastaze hepatice de cancer colo-rectal [81].

Rata mortalității a fost cuprinsă între 0 şi 2,3% [116, 124].

Rata recidivei hepatice după ablația prin radiofrecvență (aproximativ 44% la 21 de luni de supraveghere) a fost semnificativ mai mare decât după rezecția hepatică completă a MHCCR [116], în timp ce rata recidivei la nivelul zonei de unde a fost distrusă sau rezecată metastaza a fost semnificativ mai mare dupa ablație (9%) decât după rezecția hepatică completă (2%) [39]. Factori de risc cu semnificație statistică în ceea ce priveşte rata recidivei au fost dimensiunea metastazei şi numărul metastazelor (unică sau multiplă) [125].

Rata supraviețuirii globale a fost semnificativ mai mică la pacienții la care s-a practicat ablație, comparativ cu cei la care s-a efectuat rezecția completă (R0) a metastazelor hepatice [39], diferența fiind cu atât mai mare, cu cât numărul metastazelor a fost mai mare. În schimb, nu au existat diferențe semnificative statistic între pacienții la care s-a efectuat numai ablație şi cei la care s-a efectuat rezecție asociată cu ablație (supraviețuirea la 4 ani a fost de 22% şi respectiv 36%). Totuşi, rata de supraviețuire a pacienților la care s-a practicat ablație a fost semnificativ mai mare decât a pacienților tratați numai prin chimioterapie [39], motiv pentru care această metodă terapeutică este recomandabilă atunci când nu se poate efectua o rezecție R0 în condiții de siguranță.

Pe baza acestor rezultate, autorii de la *M. D. Anderson Cancer Center* au afirmat că ablația prin radiofrecvență nu poate fi considerată o modalitate terapeutică echivalentă cu rezecția hepatică (sub aspectul rezultatelor pe termen lung) şi consideră că nu este etic să se efectueze un trial randomizat în care să se compare eficiența rezecției hepatice cu cea a radiofrecvenței la pacienți cu MHCCR rezecabile [39].

C. CHIMIOTERAPIA

Chimioterapia preoperatorie nu şi-a dovedit eficiența în cazul metastazelor rezecabile, fiind utilă cel mult în selecția cazurilor la pacienți cu factori de prognostic nefavorabil şi în ghidarea chimioterapiei postoperatorii. Chimioterapia neoadjuvantă este extrem de importantă însă în cazul pacienților cu metastaze hepatice inițial nerezecabile întrucât poate permite conversia la rezecabilitate a unui număr tot mai mare de cazuri, după cum s-a arătat.

În ceea ce priveşte chimioterapia adjuvantă, deşi recomandată de majoritatea autorilor, nu există studii randomizate care să permită aprecierea beneficiului real pe care aceasta îl aduce.

Chimioterapia paliativă a permis, prin introducerea noilor agenţi chimioterapici, prelungirea supravieţuirii globale (unele studii raportează supravieţuiri mediane de 21 de luni), precum şi prelungirea perioadei de supravieţuire fără progresie a bolii. Oricum aceste rate ale supravieţuirii sunt încă semnificativ mai mici comparativ cu supravieţuirea după rezecţia hepatică şi chiar cu ratele supravieţuirii după ablaţia prin mijloace fizice.

D. TRANSPLANTUL HEPATIC

Din motive etice, metastazele hepatice reprezintă o contraindicaţie pentru transplantul hepatic de la donator în moarte cerebrală. În cazuri selectate, acesta poate fi recomandat în metastazele hepatice nerezecabile ale tumorilor carcinoide, care au o biologie mai puţin agresivă, iar ratele de supravieţuire la 5 ani după rezecţia metastazelor, ca şi după transplantul hepatic se apropie de 70%.

În privinţa transplantului la pacienţii cu MHCCR există foarte puţine date disponibile, Fahy B. şi Jarnagin W., citându-l pe Muhlbacher şi colab. afirmă că supravieţuirea mediană înregistrată după transplantul hepatic la 17 pacienţi cu MHCCR a fost de 13,1 luni, un pacient supravieţuind 4 ani şi altul 7 ani după transplant. Autorii nu au precizat însă criteriile de selecţie ale acestor 17 pacienţi, specificând numai că la toţi s-a efectuat rezecţia tumorii primare şi nici unul nu a prezentat metastaze extrahepatice [94].

În 2003, Honore şi colab. [126] au prezentat cazul unui pacient cu MHCCR unică, de 5 cm, apărută la 3 ani după rezecţia unei tumori sigmoidiene, care după rezecţia metastazei a dezvoltat insuficienţă hepatică acută şi a fost transplantat hepatic. Posttransplant pacientul nu a urmat chimioterapie, iar la 10 ani era în viaţă, fără semne de recidivă neoplazică. Bineînţeles că pe baza rezultatului favorabil înregistrat în acest caz nu putem trage concluzii generalizatoare, dar se ridică întrebarea dacă transplantul hepatic poate fi o opţiune terapeutică în cazuri de MHCCR atent selectate.

METASTAZELE HEPATICE ALE CANCERELOR NON-COLORECTALE

Impulsionaţi de rezultatele foarte bune înregistrate după rezecţia metastazelor hepatice ale cancerelor colorectale, precum şi de progresele chirurgiei hepatice, diverşi autori au început să practice rezecţia hepatică în cazuri selectate de pacienţi cu MH non-colorectale. Scopul acestui capitol este de a prezenta, în principal, indicaţiile şi rezultatele tratamentului chirurgical în metastazele hepatice cu diverse origini, altele decât cea colorectală.

METASTAZELE HEPATICE ALE CANCERELOR NEUROENDOCRINE

Un număr important de tumori neuroendocrine pancreatice şi de la nivelul intestinului (carcinoid, gastrinom etc.) metastazează hepatic, în foarte multe cazuri, metastazele hepatice fiind multiple şi voluminoase.

Simptomele acestor pacienţi pot fi grupate în două categorii:

- Datorate volumului metastazelor hepatice, reprezentate de dureri abdominale, greaţă, vărsături, tulburări ale tranzitului intestinal
- Datorate secreţiei unor cantităţi crescute de hormoni specifici, în cazul tumorilor secretante.

Diagnosticul se sprijină pe datele oferite de imagistică şi de dozările biochimice şi hormonale specifice, dar se stabileşte cu certitudine numai prin examen histopatologic [127].

Comparativ cu metastazele adenocarcinoamelor tractului gastrointestinal, metastazele hepatice ale acestor tumori neuroendocrine au, de regulă, o evoluţie mai lentă, iar pacienţii prezintă o supravieţuire mai îndelungată [128]. Astfel, supravieţuirea mediană a pacienţilor cu tumori carcinoide nerezecabile a fost de 48 de luni [129].

În momentul de faţă tratamentul metastazelor hepatice ale tumorilor neuroendocrine este multimodal [130, 131]. Tratamentul potenţial curativ al MH ale tumorilor neuroendocrine este, evident, rezecţia hepatică fără ţesut tumoral restant (R0) [132].

S-a observat însă că, spre deosebire de metastazele hepatice ale altor tumori, tratamentul citoreducțional determină o prelungire a supraviețuirii acestor pacienți şi, în plus, o îmbunătățire a calității vieții, în special la pacienții cu tumori secretante, prin reducerea cantității de hormoni secretați [133–138]. Acestea se datorează probabil unor caracteristici particulare acestor tumori, cum ar fi: creşterea tumorală lentă, localizarea metastazelor numai la nivelul ficatului (sau predominant la acest nivel) şi unui tip particular de creştere intrahepatică ce nu determină înglobarea structurilor vasculo-biliare importante [139]. Prin tratament citoreducțional se înțelege un ansamblu de măsuri terapeutice care să ducă la reducerea cu cel puțin 90% a volumului metastazelor hepatice. Ori de câte ori este posibil să se efectueze o rezecție R0 sau o rezecție citoreducțională eficientă încă din momentul depistării metastazelor, acestea trebuie efectuate. La pacienții cu metastaze hepatice voluminoase, multiple, la care rezecția hepatică per primam nu poate îndeplini acest obiectiv în condiții de siguranță, se pot aplica o serie de măsuri terapeutice, precum ocluzia sau embolizarea selectivă a arterei hepatice, chemoembolizarea, chimioterapia intraarterială sau chimioterapia sistemică (cu Streptozocină, asociată cu 5-FU sau Doxorubicină şi/sau Interferon), în scopul de a diminua masa tumorală hepatică şi a putea efectua ulterior o rezecție hepatică citoreducțională eficientă. O altă modalitate de a obține acest obiectiv este asocierea rezecției hepatice cu ablația prin mijloace fizice a metastazelor nerezecabile. Pentru a preveni manifestările acute care pot surveni în cursul intervenției chirurgicale datorită eliberării masive de hormoni secretați de tumoră se recomandă administrarea preoperatorie de Octreotid (un analog de Somatostatină, cu efect inhibitor hormonal) [127].

Ratele supraviețuirii la 5 ani după rezecția hepatică (R0 sau citoreducțională) sunt estimate la aproximativ 75% [133, 140]. Deşi unii autori au raportat diferențe semnificative în privința supraviețuirii între pacienții la care s-a practicat o rezecție R0 şi cei la care s-a practicat o rezecție citoreducțională (86%, respectiv 26% la 5 ani) [136], alții nu au înregistrat diferențe semnificative ale supraviețuirii, fapt ce justifică pe deplin aplicarea unui tratament chirurgical agresiv ori de câte ori acesta permite chiar şi numai o rezecție citoreducțională a peste 90% din masa tumorală hepatică.

Din nefericire însă mai puțin de 20% din pacienți pot beneficia de rezecție hepatică, datorită metastazelor bilaterale extensive, motiv pentru care, majoritatea beneficiază numai de măsuri terapeutice alternative chirurgiei. Astfel, embolizarea, chemoembolizarea transarterială şi chimioterapia intraarterială (despre care s-a arătat că sunt eficiente [141–143]) sunt recomandabile. Aceste procedee urmăresc obținerea citoreducției prin necroză tumorală ischemică („*debulking*" non-chirurgical). De asemenea, Interferonul şi analogii Somatostatinului au fost utilizați în tratamentul tumorilor carcinoide, dar deşi acestea sunt extrem de eficiente în ameliorarea simptomatologiei pentru anumite perioade de timp, rata de răspuns a tumorilor este scăzută [144–147].

Mai recent, unii autori au propus, în cazuri selectate de pacienți cu MH ale tumorilor neuroendocrine, transplantul hepatic. În ultimii 10 ani, au fost raportate în literatură peste 200 de transplanturi hepatice pentru această patologie, ratele supraviețuirii la 5 ani fiind cuprinse între 36 şi 83% [148–155]. Deşi ratele supraviețuirii după transplantul hepatic efectuat pentru MH ale tumorilor carcinoide au fost foarte mari (69% la 5 ani), rezultatele au fost adeseori dezamăgitoare în cazul pacienților transplantați pentru tumori neuroendocrine non-carcinoide (supraviețuirea la 4 ani fiind de 8%) [151], chiar dacă şi în acest grup de pacienți au existat cazuri de supraviețuiri îndelungate. Din acest motiv, Le Treut şi colab. [151] consideră că transplantul hepatic pentru metastaze neuroendocrine este indicat la un grup bine selecționat de pacienți:

- cu tumori carcinoide
- cu simptome clinice
- la care tumora primară a fost deja rezecată
- cu insucces al altor forme de tratament.

METASTAZELE HEPATICE ALE CANCERELOR NON-COLORECTALE ŞI NON-NEUROENDOCRINE

Rezecţia metastazelor hepatice ale cancerelor non-colorectale şi non-neuroendocrine este controversată, datorită comportamentului variabil (cel mai adesea agresiv) al bolii metastatice în cazul acestor tumori, ceea ce determină un prognostic mult mai puţin favorabil comparativ cu cel al metastazelor provenite de la un cancer colorectal sau neuroendocrin.

Cel mai recent studiu în care au fost analizaţi peste 100 de pacienţi cu MH non-colorectale, non-neuroendocrine a fost publicat de grupul de la *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* [156] şi a evidenţiat o rată a supravieţuirii fără recidivă neoplazică la 3 ani de 30%, o rată a supravieţuirii globale la 3 ani de 57%, iar supravieţuirea mediană a fost de 42 de luni. Referitor la factorii de prognostic identificaţi în cazul acestui grup de pacienţi, acest articol confirmă majoritatea datelor furnizate de studiile precedente [157–160]:

- Rate ale supravieţuirii mai bune după rezecţia R0 decât dupa rezecţiile fără viză curativă
- Rate ale supravieţuirii semnificativ mai bune în cazul metastazelor apărute la mai mult de 24 de luni după rezecţia tumorii primare:
  - Rata supravieţuirii fără recidivă neoplazică la 3 ani la pacienţii cu MH ale altor cancere decât cele din sfera genitală a fost de 30% în cazul metastazelor apărute la mai mult de 24 de luni de la rezecţia tumorii primare (supravieţuirea mediană fiind de 20 de luni) şi de numai 5% la pacienţii ale căror metastaze au fost diagnosticate la mai puţin de 24 de luni după rezecţia tumorii primare (supravieţuirea mediană a fost 8 luni) ($p < 0,01$).
  - La pacienţii cu MH ale altor cancere decât cele din sfera genitală, la care s-a practicat o rezecţie R0, rata supravieţuirii globale la 3 ani a fost de 72% în cazul metastazelor apărute la mai mult de 24 de luni de la rezecţia tumorii primare (supravieţuirea mediană fiind de 64 de luni) şi de numai 36% la pacienţii ale căror metastaze au fost diagnosticate la mai puţin de 24 de luni după rezecţia tumorii primare (supravieţuirea mediană a fost 29 de luni) ($p < 0,01$), ceea ce dovedeşte că biologia tumorii primare joacă un rol extrem de important în privinţa supravieţuirii globale (A11).
- Rate ale supravieţuirii semnificativ mai bune după rezecţia metastazelor tumorilor aparatului genital:
  - Supravieţuirea fără recidivă neoplazică la 3 ani la pacienţii cu MH ale cancerelor din sfera genitală a fost de 63%, în timp ce a pacienţilor cu alte cancere a fost de circa 20% ($p < 0,01$)
  - Rata supravieţuirii globale la 3 ani a pacienţilor cu MH ale cancerelor din sfera genitală a fost de 78%, în timp ce aceea a pacienţilor cu alte cancere a fost de aproximativ 50% ($p = 0,02$).

Referitor tot la importanţa localizării şi a tipului tumorii primare, articolul publicat în 2005 de Cordera şi colab. [157] a evidenţiat, pe un lot de 64 de pacienţi consecutivi cu MH de cancer non-colorectal, non-neuroendocrin, că cei cu MH al căror punct de plecare a fost la nivelul tractului gastro-intestinal prezintă o perioadă de supravieţuire fără recidivă neoplazică semnificativ mai scurtă decât ceilalţi pacienţi.

Cu toate acestea, Sakamoto şi colab. [161] au înregistrat o rată a supravieţuirii la 5 ani de 38% la 22 de pacienţi cu MH rezecabile ale cancerului gastric (rata rezecabilităţii nu a depăşit 10%), factorii corelaţi cu un prognostic mai favorabil fiind prezenţa unei singure metastaze şi diametrul mai mic de 5 cm al acesteia. Pe acest lot de pacienţi nu s-au înregistrat diferenţe în privinţa supravieţuirii în funcţie de momentul apariţiei metastazelor, deşi alţi autori [162–164] au arătat că supravieţuirea a fost net favorabilă în cazul pacienţilor cu metastaze metacrone, comparativ cu cei cu metastaze sincrone.

DeMatteo şi colab. [165], deşi au înregistrat o rată a rezecabilităţii de numai 15% la pacienţii cu metastaze hepatice ale diverselor sarcoame, au arătat că rezecţia acestora poate fi benefică (rata supravieţuirii la 5 ani fiind de 30%), în special la

pacienţii ale căror MH au apărut la mai mult de doi ani după rezecţia tumorii primare.

O categorie specială o constituie metastazele hepatice de la cancere endocrine diverse – tiroidiene non-medulare, suprarenaliene. Acestea sunt uneori descoperite înainte de diagnosticarea tumorii de origine, nemanifestă clinic. Metastazele sunt de regulă voluminoase dar, dat fiind ritmul lent de creştere, pot fi rezecate cu succes, cu un prognostic bun pe termen îndelungat [166].

În cazul metastazelor hepatice ale melanoamelor sau ale cancerelor pancreatic, pulmonar sau mamar, supravieţuirea este de multe ori atât de scurtă după rezecţia hepatică încât pare să nu justifice efectuarea acesteia [127].

În prezent însă, datorită rezultatelor promiţătoare înregistrate în unele studii şi faptului că până în prezent nu sunt disponibili nişte markeri care să permită stabilirea cu certitudine a biologiei (agresivităţii) tumorale, unii autori [127, 157] consideră justificată o atitudine chirurgicală agresivă la pacienţii cu MH ale unui cancer non-colorectal, non-neuroendocrin, atunci când aceştia întrunesc următoarele criterii:

- Tumora primară să poată fi complet rezecată
- Metastazele să fie localizate numai la nivelul ficatului
- Leziunile hepatice să poată fi complet rezecate (R0)
- Pacientul să poată tolera intervenţia necesară pentru rezecţia completă a ţesutului tumoral.

Există însă şi autori [156] care recomandă rezecţia hepatică numai unui grup selectat de pacienţi, care prezintă o serie de factori de risc favorabili (exemplu, MH apărute la mai mult de 24 de luni de la rezecţia tumorii primare, care este localizată la nivelul aparatului reproducător).

Unii autori [123, 157], datorită rezultatelor satisfăcătoare obţinute prin aplicarea ablaţiei prin hipertermie în cazul pacienţilor cu hepatocarcinoame sau MHCCR, recomandă asocierea distrucţiei tumorale la rezecţia hepatică pentru pacienţii cu MH non-colorectale, non-neuroendocrine ce nu pot fi rezecate complet, sau numai ablaţia hipertermică a MH nerezecabile.

Transplantul hepatic pentru metastaze de cancere non-colorectale, non-neuroendocrine nu este considerat justificat, dată fiind supravieţuirea extrem de redusă (sub 50% la un an) [167].

În cele din urmă, în centrele cu o experienţă bogată în oncologie şi chirurgie hepatică, indicaţia terapeutică (inclusiv pentru rezecţia hepatică) în cazul unui anumit pacient trebuie stabilită în urma unei decizii multidisciplinare [127].

BIBLIOGRAFIE

1. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends în the leading causes of death în the United States, 1970-2002. JAMA 2005; 294(10):1255-1259.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A *et al*. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55(1):10-30.
3. McLoughlin JM, Jensen EH, Malafa M. Resection of colorectal liver metastases: current perspectives. Cancer Control 2006; 13(1):32-41.
4. Weber JC, Bachellier P, Jaeck D. Opţiuni terapeutice în tratamentul metastazelor hepatice ale cancerelor colorectale. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 411-424.
5. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am J Surg 1981; 141(5):586-589.
6. Machi J, Isomoto H, Kurohiji T, Shirouzu K, Yamashita Y, Kakegawa T *et al*. Detection of unrecognized liver metastases from colorectal cancers by routine use of operative ultrasonography. Dis Colon Rectum 1986; 29(6):405-409.
7. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. Oncologist 2004; 9(4):385-397.
8. Li L, Wu PH, Mo YX, Lin HG, Zheng L, Li JQ *et al*. CT arterial portography and CT hepatic arteriography în detection of micro liver cancer. World J Gastroenterol 1999; 5(3):225-227.
9. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arterioportography în diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. World J Surg 2000; 24(1):43-47.
10. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M *et al*. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. Eur Radiol 2003; 13(2):262-272.
11. Semelka RC, Cance WG, Marcos HB, Mauro MA. Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection în 20 surgically staged cases. Radiology 1999; 213(1):86-91.

12. Kamel IR, Bluemke DA. MR imaging of liver tumors. Radiol Clin North Am 2003; 41(1):51-65.
13. Truant S, Huglo D, Hebbar M, Ernst O, Steinling M, Pruvot FR. Prospective evaluation of the impact of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. Br J Surg 2005; 92(3):362-369.
14. Yang M, Martin DR, Karabulut N, Frick MP. Comparison of MR and PET imaging for the evaluation of liver metastases. J Magn Reson Imaging 2003; 17(3):343-349.
15. Shah SA, Haddad R, Al Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR *et al*. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg 2006; 202(3):468-475.
16. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D *et al*. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg 2003; 197(3):386-391.
17. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. Arch Surg 1976; 111(4):330-334.
18. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. Am J Surg 1978; 135(3):389-394.
19. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. Ann Surg 1984; 199(5):502-508.
20. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1984; 119(6):647-651.
21. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg 1990; 77(11):1241-1246.
22. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases în colorectal cancer--competitive analysis of treatment results în synchronous versus metachronous metastases. Eur J Surg Oncol 1990; 16(4):360-365.
23. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg 1999; 384(4):313-327.
24. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK *et al*. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations în patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22(1):23-30.
25. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D *et al*. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence în advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22(2):229-237.
26. Popescu I, Ionescu M, Alexandrescu S, Ciurea S, Hrehoreț D, Sârbu-Boeți P *et al*. Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice ale cancerului colorectal. Chirurgia (Bucur) 2006; 101(1):13-24.
27. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD *et al*. Trends în long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2002; 235(6):759-766.
28. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230(3):309-318.
29. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995; 19(1):59-71.
30. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Surgical treatment of liver metastases. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. Surgery of the liver and biliary tract. London: W. B. Saunders, 2000: 1475-1502.
31. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG *et al*. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 1986; 100(2):278-284.
32. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J *et al*. Determinants of survival în liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg 1986; 73(9):727-731.
33. Jaeck D, Bachellier P. Quel traitement chirurgical proposer dans les cancers du colon avec métastases viscerales (synchrones et métachrones)? Gastroenterol Clin Biol 1998; 22(3 Suppl):S168-S176.
34. Nordlinger B, Jaeck D, Balladur P, Vaillant JC, Paris F. Surgical resection of hepatic metastases. Comments on the results of the multicentric retrospective study by the French Association of Surgery. In: Nordlinger B, Jaeck D, editors. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer. Paris: Springer Verlag, 1992: 147-157.
35. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery 1991; 110(1):13-29.
36. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T *et al*. Extension of the frontiers of surgical indications în the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg 2000; 231(4):487-499.
37. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am 2003; 12(1):165-92, xi.
38. Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Makuuchi M. Estimating the prognosis of hepatic resection în patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. Surgery 2001; 129(4):408-413.
39. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR *et al*. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004; 239(6):818-825.
40. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T *et al*. Selection criteria for simultaneous resection în patients with synchronous liver metastasis. Arch Surg 2006; 141(10):1006-1012.

41. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. Br J Surg 1999; 86(3):332-337.
42. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Boudjema K, Mustun A, Paris F *et al*. Stratégie chirurgicale dans le traitement des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux. Analyse d'une série de 59 malades opérés. Chirurgie 1999; 124(3):258-263.
43. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P *et al*. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg 1997; 84(7):977-980.
44. Gheorghe L, Gheorghe C. Teste funcționale hepatice. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura universitară „Carol Davila", 2004: 175-184.
45. Utsunomiya T, Saitsu H, Saku M, Yoshida K, Matsumata T, Shimada M *et al*. Rare occurrence of colorectal cancer metastasis în livers infected with hepatitis B or C virus. Am J Surg 1999; 177(4):279-281.
46. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. Br J Surg 2001; 88(2):165-175.
47. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes în liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. Liver Transpl 2005; 11(12):1481-1493.
48. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM *et al*. Body surface area and body weight predict total liver volume în Western adults. Liver Transpl 2002; 8(3):233-240.
49. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH *et al*. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 2004; 239(5):722-730.
50. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D *et al*. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004; 240(4):644-657.
51. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2003; 90(5):567-574.
52. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V *et al*. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. Ann Surg Oncol 2005; 12(11):900-909.
53. Grobmyer SR, Fong Y, D'Angelica M, Dematteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR. Diagnostic laparoscopy prior to planned hepatic resection for colorectal metastases. Arch Surg 2004; 139(12):1326-1330.
54. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B *et al*. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004; 240(6):1052-1061.
55. Bathe OF, Dowden S, Sutherland F, Dixon E, Butts C, Bigam D *et al*. Phase II study of neoadjuvant 5-FU + leucovorin + CPT-11 în patients with resectable liver metastases from colorectal adenocarcinoma. BMC Cancer 2004; 4:32.
56. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ, Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. Arch Surg 2000; 135(4):473-479.
57. Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. Scând J Gastroenterol Suppl 1988; 149:144-149.
58. Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. Br J Surg 1993; 80(3):274-276.
59. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases în colorectal carcinoma. Semin Oncol 1991; 18(4):399-406.
60. Belghiti J. Métastases hépatiques synchrones et resecables des cancers colorectaux: y a-t-il un délai minimum a respecter avant de faire la résection hépatique. Ann Chir 1990; 44(6):427-429.
61. Weber SM, Jarnagin WR, Dematteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2000; 7(9):643-650.
62. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Mourad M, Walf P, Boudjema K. Le traitement chirurgical des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux. Résection simultanée ou résection différée? Ann Chir 1996; 50(7):507-512.
63. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. Br J Surg 2003; 90(8): 956-962.
64. de Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, Pekolj J, Quintana GO, Vaccaro C *et al*. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. J Am Coll Surg 2002; 195(2):196-202.
65. Elias D. Répercussion de l'acte chirurgical sur la croissance des tumeurs. Ann Chir 1990; 44(9):699-704.
66. Elias D. [Impact of tumor doubling time on the therapeutic strategy: application to so-called synchronous metastases of colorectal cancers]. Ann Chir 1998; 52(5):413-420.
67. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy în patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg 2003; 7(1):109-115.
68. Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy în the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. Br J Surg 2003; 90(8):963-969.
69. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol 2000; 30(1):7-11.
70. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M *et al*. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. Am J Surg 2001; 181(2):153-159.

71. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, Van Heerden JA *et al*. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. Ann Surg 1992; 216(4):493-504.
72. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y *et al*. Genetic and histological assessment of surgical margins în resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg 2002; 137(7):833-840.
73. Popescu I. Rezecția hepatică. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 537-662.
74. Takayama T, Nakatsuka T, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S *et al*. Re-reconstruction of a single remnant hepatic vein. Br J Surg 1996; 83(6):762-763.
75. Nakamura S, Sakaguchi S, Hachiya T, Suzuki S, Nishiyama R, Konno H *et al*. Significance of hepatic vein reconstruction în hepatectomy. Surgery 1993; 114(1):59-64.
76. Hannoun L, Balladur P, Delva E, Panis Y, Camus Y, Honiger J *et al*. [„Ex situ-in vivo" surgery of the liver: a new technique în liver surgery. Principles and preliminary results]. Gastroenterol Clin Biol 1991; 15(10):758-761.
77. Sauvanet A, Dousset B, Belghiti J. A simplified technique of ex situ hepatic surgical treatment. J Am Coll Surg 1994; 178(1):79-82.
78. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the în situ perfused liver. Br J Surg 1990; 77(1):21-26.
79. Popescu I, Tulbure D, Ionescu M, Ciurea S, Braşoveanu V, Pietrăreanu D *et al*. Rezecțiile hepatice: indicații, tehnică, rezultate - analiza unei experiențe clinice de 445 de cazuri. Chirurgia (Bucur) 2003; 98:17-35.
80. Taylor I, Mullee MA, Campbell MJ. Prognostic index for the development of liver metastases în patients with colorectal cancer. Br J Surg 1990; 77(5):499-501.
81. Topal B, Kaufman L, Aerts R, Penninckx F. Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2003; 29(3):248-253.
82. Heslin MJ, Medina-Franco H, Parker M, Vickers SM, Aldrete J, Urist MM. Colorectal hepatic metastases: resection, local ablation, and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. Arch Surg 2001; 136(3):318-323.
83. Luna-Perez P, Rodriguez-Coria DF, Arroyo B, Gonzalez-Macouzet J. The natural history of liver metastases from colorectal cancer. Arch Med Res 1998; 29(4):319-324.
84. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T *et al*. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. Surgery 2001; 129(4):421-428.
85. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? J Surg Oncol 2001; 76(2):127-132.
86. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. Repeat hepatic resection as effective treatment of recurrent colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 1997; 4(2):125-130.
87. Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH. Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat Hepatic Metastases Registry. Surgery 1995; 117(3):296-304.
88. Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, Brennan MF. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer. Ann Surg 1994; 220(5):657-662.
89. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P *et al*. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol 1994; 12(7):1491-1496.
90. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S *et al*. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. Ann Surg 2002; 235(6):863-871.
91. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A *et al*. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 1997; 225(1):51-60.
92. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Moriya Y, Sugihara K. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. Am J Surg 1999; 178(4):275-281.
93. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet 1997; 350(9079):681-686.
94. Fahy BN, Jarnagin WR. Evolving techniques în the treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, microwave coagulation, hepatic arterial chemotherapy, indications and contraindications for resection, role of transplantation, and timing of chemotherapy. Surg Clin North Am 2006; 86(4):1005-1022.
95. Popescu I, Ciurea S, Braşoveanu V, Pietrăreanu D, Tulbure D, Georgescu S *et al*. Rezecțiile hepatice iterative. Chirurgia (Bucur) 1998; 93:87-96.
96. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Oussoultzoglou E, Greget M. Progrès dans la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Bull Acad Natl Med 2003; 187(5):863-876.
97. Popescu I, David L, Braşoveanu V, Boroş M, Hrehoreț D. Two-stage hepatectomy: an analysis of a single center's experience. Magy Seb 2006; 59(3):184-189.
98. Popescu I, Ionescu M, Boeți P, Ciurea S, Braşoveanu V, Mihalcea A *et al*. Rezecție hepatică seriată: ligatura de venă porta cu rezecție consecutivă. Chirurgia (Bucur) 2002; 97:459-470.
99. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P *et al*. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery 1990; 107(5):521-527.

100. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P *et al*. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. Am J Surg 2003; 185(3):221-229.
101. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 2000; 232(6):777-785.
102. Modulation of fluorouracil by leucovorin în patients with advanced colorectal cancer: evidence în terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol 1992; 10(6):896-903.
103. Douillard JY, Sobrero A, Carnaghi C, Comella P, Diaz-Rubio E, Santoro A *et al*. Metastatic colorectal cancer: integrating irinotecan into combination and sequential chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14 Suppl 2:ii7-12.
104. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 2005; 16(8):1311-1319.
105. Bismuth H, Adam R, Levi F, Fărăbos C, Waechter F, Castaing D *et al*. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1996; 224(4):509-520.
106. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F *et al*. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol 1999; 10(6):663-669.
107. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D *et al*. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 2001; 8(4):347-353.
108. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2002; 95(11):2283-2292.
109. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N *et al*. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid în colorectal cancer patients. Ann Oncol 2004; 15(6):933-939.
110. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J *et al.* Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol 2005; 16(3):425-429.
111. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B *et al*. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 2006; 243(1):1-7.
112. Elias D, Lasser P, Rougier P, Ducreux M, Bognel C, Roche A. Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. J Am Coll Surg 1995; 180(2):213-219.
113. Meric F, Patt YZ, Curley SA, Chase J, Roh MS, Vauthey JN *et al*. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. Ann Surg Oncol 2000; 7(7):490-495.
114. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S *et al*. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol 2006; 24(24):3939-3945.
115. Elias D, Goharin A, El Otmany A, Taieb J, Duvillard P, Lasser P *et al*. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. Eur J Surg Oncol 2000; 26(8):763-769.
116. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results în 172 patients. Ann Surg Oncol 2003; 10(9):1059-1069.
117. Popescu I, Sârbu-Boeți MP, Tomulescu V, Ciurea S, Boroş M, Hrehoreț D *et al*. Terapia tumorilor hepatice maligne cu microunde şi unde de radiofrecvență. Chirurgia (Bucur) 2005; 100(2):111-120.
118. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. Oncologist 2001; 6(1):14-23.
119. Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation în primary and secondary liver tumors. Am J Surg 1999; 177(4):303-306.
120. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. Eur J Ultrasound 2001; 13(2):149-158.
121. Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Naka S, Sato K, Tani T *et al*. MR-guided microwave thermocoagulation therapy of liver tumors: initial clinical experiences using a 0.5 T open MR system. J Magn Reson Imaging 2002; 16(5):576-583.
122. Garcea G, Lloyd TD, Aylott C, Maddern G, Berry DP. The emergent role of focal liver ablation techniques în the treatment of primary and secondary liver tumours. Eur J Cancer 2003; 39(15):2150-2164.
123. Evrard S, Becouarn Y, Fonck M, Brunet R, Mathoulin-Pelissier S, Picot V. Surgical treatment of liver metastases by radiofrequency ablation, resection, or în combination. Eur J Surg Oncol 2004; 30(4):399-406.
124. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2000; 89(2):276-284.
125. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation în 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. Ann Surg Oncol 2003; 10(1):52-58.
126. Honore C, Detry O, De Roover A, Meurisse M, Honore P. Liver transplantation for metastatic colon adenocarcinoma: report of a case with 10 years of follow-up without recurrence. Transpl Int 2003; 16(9):692-693.
127. Ciurea S. Metastazele hepatice ale cancerelor noncolorectale. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 427-431.

128. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey în the land of small tumors. J Clin Oncol 1987; 5(10):1502-1522.
129. Soreide O, Berstad T, Bakka A, Schrumpf E, Hanssen LE, Engh V *et al*. Surgical treatment as a principle în patients with advanced abdominal carcinoid tumors. Surgery 1992; 111(1):48-54.
130. Schindl M, Kaczirek K, Passler C, Kaserer K, Prager G, Scheuba C *et al*. Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified? World J Surg 2002; 26(8):976-984.
131. Chung MH, Pisegna J, Spirt M, Giuliano AE, Ye W, Ramming KP *et al*. Hepatic cytoreduction followed by a novel long-acting somatostatin analog: a paradigm for intractable neuroendocrine tumors metastatic to the liver. Surgery 2001; 130(6):954-962.
132. Loftus JP, Van Heerden JA. Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. Adv Surg 1995; 28:317-336.
133. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. Am J Surg 1995; 169(1):36-42.
134. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. J Am Coll Surg 2003; 197(1):29-37.
135. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? J Am Coll Surg 1998; 187(1):88-92.
136. Nave H, Mossinger E, Feist H, Lang H, Raab H. Surgery as primary treatment în patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. Surgery 2001; 129(2):170-175.
137. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H *et al*. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. World J Surg 2001; 25(6):689-692.
138. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. Surgery 2003; 134(6):1057-1063.
139. Que FG, Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. Cancer Control 2002; 9(1):67-79.
140. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y *et al*. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? J Am Coll Surg 2000; 190(4):432-445.
141. Hajarizadeh H, Ivancev K, Mueller CR, Fletcher WS, Woltering EA. Effective palliative treatment of metastatic carcinoid tumors with intra-arterial chemotherapy/chemoembolization combined with octreotide acetate. Am J Surg 1992; 163(5):479-483.
142. Roche A, Girish BV, de Baere T, Baudin E, Boige V, Elias D *et al*. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. Eur Radiol 2003; 13(1):136-140.
143. Drougas JG, Anthony LB, Blair TK, Lopez RR, Wright JK, Jr., Chapman WC *et al*. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors. Am J Surg 1998; 175(5):408-412.
144. Oberg K, Eriksson B. The role of interferons în the management of carcinoid tumors. Acta Oncol 1991; 30(4):519-522.
145. Oberg K, Norheim I, Theodorsson E. Treatment of malignant midgut carcinoid tumours with a long-acting somatostatin analogue octreotide. Acta Oncol 1991; 30(4):503-507.
146. Janson ET, Oberg K. Long-term management of the carcinoid syndrome. Treatment with octreotide alone and în combination with alpha-interferon. Acta Oncol 1993; 32(2):225-229.
147. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C *et al*. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth în metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. Gut 1996; 38(3):430-438.
148. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B *et al*. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Transplantation 2002; 73(3):386-394.
149. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, Romito R, Collini P, Di Bartolomeo M *et al*. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. Transplant Proc 2001; 33(1-2):1537-1539.
150. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. Transplantation 1998; 66(10):1307-1312.
151. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Mantion G *et al*. Results of liver transplantation în the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. Ann Surg 1997; 225(4):355-364.
152. Florman S, Toure B, Kim L, Gondolesi G, Roayaie S, Krieger N *et al*. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. J Gastrointest Surg 2004; 8(2):208-212.
153. Pascher A, Steinmuller T, Radke C, Hosten N, Wiedenmann B, Neuhaus P *et al*. Primary and secondary hepatic manifestation of neuroendocrine tumors. Langenbecks Arch Surg 2000; 385(4):265-270.
154. Frilling A, Rogiers X, Malago M, Liedke OM, Kaun M, Broelsch CE. Treatment of liver metastases în patients with neuroendocrine tumors. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(1):62-70.
155. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GF, Flemming P *et al*. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Ann Surg 1997; 225(4):347-354.
156. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE *et al*. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. Ann Surg 2005; 241(2):269-276.

157. Cordera F, Rea DJ, Rodriguez-Davalos M, Hoskin TL, Nagorney DM, Que FG. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. J Gastrointest Surg 2005; 9(9):1361-1370.
158. Elias D, Cavalcanti dA, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M *et al*. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. J Am Coll Surg 1998; 187(5):487-493.
159. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH *et al*. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: a fifteen-year experience with ninety-six patients. Surgery 1997; 121(6):625-632.
160. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD *et al*. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. Liver Transpl 2000; 6(1):97-101.
161. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, Yamada K, Seki M, Ohta K *et al*. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. Surgery 2003; 133(5):507-511.
162. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Yoshidome H et al. Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. Am J Surg 2001; 181(3):279-283.
163. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. Ann Surg 2002; 235(1):86-91.
164. Imamura H, Matsuyama Y, Shimada R, Kubota M, Nakayama A, Kobayashi A et al. A study of factors influencing prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal and gastric carcinoma. Am J Gastroenterol 2001; 96(11):3178-3184.
165. Dematteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. Ann Surg 2001; 234(4):540-547.
166. Popescu I, Ciurea S, Herlea V. Liver metastases from thyroid cancer. Rom J Gastroenterol 2001; 10:119-122.
167. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery 1991; 110(4):726-734.

K. REZECȚIA HEPATICĂ

IONEL CÂMPEANU

De-a lungul timpului, printre primele încercări timide în chirurgia hepatică este şi cea a lui Berta care, în 1716 a excizat o porțiune a lobului drept hepatic herniat printr-o plagă [1].

Langenbuch este creditat cu efectuarea primei „lobectomii stângi subtotale" pentru o formațiune tumorală în 1888 [1, 2]. Ton That Tung şi Meyer May în 1938 au publicat prima rezecție anatomică a lobului stâng hepatic [1].

Un avânt important în dezvoltarea chirurgiei hepatice a fost dat de experiența imensă câştigată în timpul şi după cel de-al doilea război mondial în urma tratării traumatismelor hepatice şi apoi de progresele făcute în anestezie, dar şi în cercetările anatomice asupra ficatului [2].

Începuturile chirurgiei hepatice moderne aparțin lui Lortat Jacob şi Robert care au descris în 1952 primul caz de hepatectomie dreaptă extinsă (rezecția lobului drept anatomic) [1]. În acelaşi an, Quattelbaum efectuează în SUA prima lobectomie dreaptă pentru un hepatom primar [2]. Descrierea segmentației hepatice de către Couinaud (Franța) şi de Healey şi Schroy (SUA) a dus la o diversificare şi o codificare a rezecțiilor hepatice. Un moment de cotitură în chirurgia hepatică a fost constituit de efectuarea de către Starzl (1967) a primului transplant de ficat în care pacientul a supraviețuit [1]. Ulterior, a fost posibilă efectuarea unor rezecții hepatice pentru transplant de la donatorul viu, iar în prezent chirurgia hepatică a păşit cu fermitate în epoca laparoscopică.

NOȚIUNI DE ANATOMIE CHIRURGICALĂ HEPATICĂ. SEGMENTAȚIA HEPATICĂ. TERMINOLOGIA ACTUALĂ A REZECȚIILOR HEPATICE

În prezent, chirurgia hepatica trebuie să se bazeze pe o cunoaştere profundă a anatomiei hepatice. Progresele făcute în acest domeniu au dus la o diversificare – uneori complexă – a tipurilor de rezecție hepatică.

Anatomia morfologică hepatică – vizibilă la laparotomie – împarte ficatul în doi lobi principali (drept şi stâng), despărțiți de şantul ombilical şi ligamentul falciform şi doi lobi accesorii (lobul caudat şi lobul pătrat), cu delimitări anatomice evidente. Această distribuție anatomică clasică, corespunde numai distribuției sistemului venos (supra)hepatic şi nu are legătură cu distribuția vasculo-biliară intrahepatică. Astfel, lobul drept, mai voluminos, este drenat de vena hepatică dreaptă (VHD) şi de vena hepatică medie (VHM), iar lobul stâng este drenat de vena hepatica stângă (VHS).

Anatomia funcțională hepatică se bazează în principal pe distribuția intrahepatică a pediculilor portali, care permite o segmentație hepatică cu implicații chirurgicale majore. In funcție de componenta anatomică din pedicului portal aleasă ca element director, exista doua şcoli – şi deci două tipuri de segmentație hepatică: şcoala franceză (Couinaud) şi şcoala americană (Healey şi Schroy).

SEGMENTAȚIA HEPATICĂ FRANCEZĂ (fig. 51.145a, fig. 51.1462a)

Aceasta se bazează pe distribuția intrahepatică a venei porte şi a venelor (supra)hepatice. Astfel, cele trei vene (supra)hepatice împart vertical ficatul în patru teritorii portale – denumite sectoare – drenate de patru pediculi portali şi delimitate de trei scizuri portale.

Scizura portă principală (SPP, linia Rex-Cantlie), care contine VHM, împarte ficatul în hemificatul drept şi hemificatul stâng. Hemificatul drept, este împărțit de diviziunea secundară a venei porte drepte (VPD) în două sectoare: sectorul paramedian (anterior) drept şi sectorul lateral (posterior) drept. Aceste două sectoare sunt

despărţite de scizura portă dreaptă (SPD), aproape frontală, care conţine VHD şi fiecare sector este împărţit apoi – printr-un plan transversal – în câte două segmente: superior şi inferior. Sectorul paramedian (anterior) are un segment inferior (V) şi un segment superior (VIII), iar sectorul lateral (posterior) are inferior segmentul VI, iar superior segmentul VII (fig. 51.145 A).

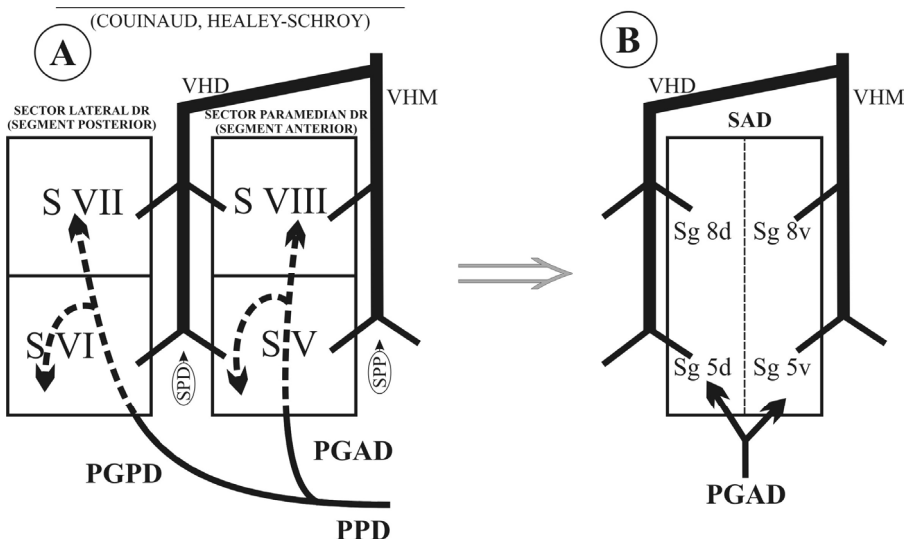


Figura 51.145. Hemificatul drept (aspect schematic): A. Distribuţia portală ca şi cea bilioarterială este aceeaşi pentru cele două şcoli (franceză şi americană): PPD – pedicul portal drept, PGAD – pedicul glissonian anterior drept, PGPD – pedicul glissonian posterior drept; B. Divizarea (segmentarea) verticală a sectorului anterior drept în două teritorii după distribuţia portală sau suprahepatică (explicaţia în text).

La nivelul hemificatului stâng, vena portă stângă (VPS) se divide secundar în vena paramediană (anterioară) stânga sau recesul lui Rex, localizată în şanţul ombilical şi vena laterală (posterioară) pentru sectorul omonim. Sectorul paramedian (anterior) stâng, mai voluminos, cuprinde teritoriul situat între SPP şi şanţul ombilical (pe faţa inferioară) şi ligamentul falciform (faţa superioară) denumit segmentul IV, dar şi teritoriul anterior – segmentul III – la stânga şanţului ombilical, în lobul stâng clasic (fig. 51.146A).

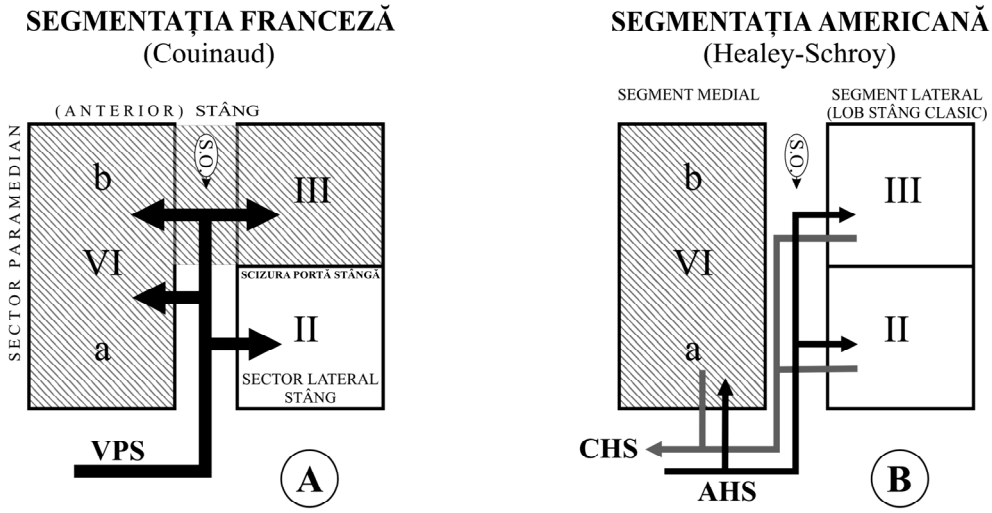


Figura 51.146. Hemificat stâng (aspect schematic, faţa inferioară). Distribuţie portală (segmentaţia franceză (A) este diferită de cea americană, arteriobiliară (B): S.O. şanţ ombilical; CHS – canal hepatic stâng; AHS – artera hepatică stângă.

Scizura portă stângă (SPS) – care conține o parte din traiectul VHS – este aproape transversală pe lobul stâng clasic şi desparte segmentul III (ce aparține sectorului paramedian) de sectorul lateral (posterior) sau segmentul II (acest sector este denumit şi segment) (fig. 51.146A).

Lobul caudat (Spiegel) sau segmentul I face parte, împreună cu teritoriul paracav drept (denumit ulterior segmentul IX[1]) din sectorul dorsal. Astfel, în această clasificare există 9 segmente numerotate pe fața inferioară hepatică în jurul venei porte (VP), în sensul invers al acelor de ceasornic, pe un traiect spiralat, „ca arondismentele Parisului" [3]. Pe fața inferioară lipseşte segmentul VIII, iar pe cea superioară segmentul I.

SEGMENTAȚIA SUPRAHEPATICĂ (fig. 51.147)

Cele trei vene majore (VHD, VHM şi VHS) drenează trei teritorii (sectoare) (supra)hepatice şi anume: sectorul (supra)hepatic drept, drenat de VHD, sectorul (supra)hepatic mediu, drenat de VHM şi sectorul (supra)hepatic stâng, dependent de VHS. Primele două sectoare, după cum am arătat, constituie lobul drept clasic (segmentele IV–VIII), iar sectorul (supra)hepatic stâng este constituit din lobul stâng clasic (segmentele II–III). Aceste trei sectoare (supra)hepatice sunt delimitate între ele de două scizuri (supra)hepatice şi anume: scizura (supra)hepatică dreaptă (SsHD), în care se găseşte pedicului paramedian (anterior) drept şi care desparte teritoriul VHD de cel al VHM şi scizura (supra)hepatică stângă (SsHS), în care se găseşte pedicului paramedian (anterior) stâng sau recesul lui Rex, care desparte sectorul VHM de cel al VHS. Această ultimă scizură – SsHS – corespunde, de fapt, planului care trece prin şanțul ombilical şi prin inserția ligamentului falciform.

Există o suprapunere (*overlapping*) parțială a segmentației portale şi a celei (supra)hepatice, în sensul că un sector al unei segmentații se suprapune parțial peste două sectoare ale celeilalte segmentații, exceptând teritoriile laterale (posterioare) portale. De exemplu, sectorul (supra)hepatic mediu este suprapus peste cele două sectoare paramediane.

O a doua consecință a acestei suprapuneri parțiale şi variabile este faptul că scizura unei segmentații trece prin sectorul opus al celeilalte segmentații şi foarte important, înăuntrul unei segmentații se găseşte pedicului principal al celeilalte segmentații. De exemplu, în SPP se găseşte VHM, în SPD se găseşte VHD, în scizura (supra)hepatică dreaptă se găseşte pedicului paramedian drept, etc. Drept urmare, pentru a expune un pedicul portal sau venos, operatorul trebuie sa deschidă scizura opusă.

SEGMENTAȚIA HEPATICĂ AMERICANĂ (fig. 51.145A, 51.146B)

Această segmentație are ca element director distribuția intrahepatică a căilor biliare, care corespunde şi distribuției arteriale. Conform acestei segmentații, sectoarelor Couinaud le corespund segmente, iar segmentelor Couinaud le corespund subsegmente sau arii. Dacă la nivelul hemificatului drept segmentația americană este identică cu cea franceză, diferită fiind numai denumirea teritoriilor hepatice (fig. 51.145A), problema este total diferită la nivelul hemificatului stâng. (fig. 51.146A, B) Astfel, diviziunea secundară biliară şi arterială este diferită de cea portală, în sensul că există un canal biliar lateral (segmentul II+III), care se uneşte cu 1–2 canale mediale (segmentul IV), formând canalul hepatic stâng (CHS). La fel, artera hepatică stângă (AHS) emite un ram medial (segmentul IV) şi unul lateral (segmentele II+III) (fig. 51.146 B). Astfel, hemificatul stâng este împărțit în două teritorii (segmente) denumite medial (segmentul IV) şi lateral (lobul stâng clasic), delimitarea fiind făcută de planul anatomic şanțul ombilical – ligamentul falciform. (fig. 51.146B). La nivel segmentar/ subsegmentar cele două segmentații sunt identice teritorial, pentru că sunt date de diviziunile terțiare ale pediculilor portali, prezenți în parenchim sub denumirea de pediculi glissonieni.

[1] Teritoriul paracav drept a fost denumit de Couinaud segmentul IX, însă ulterior, din cauza dificultăților anatomice de a individualiza vasculo-biliar acest segment de segmentul I, acelaşi autor a propus recent renunțarea la denumirea de segment IX.

Această segmentație are unele avantaje din punct de vedere chirurgical în raport cu segmentația franceză şi anume:

- Cele patru teritorii hepatice date de diviziunea secundară (hilară şi ombilicală) arterio-biliară (segment anterior şi posterior drept şi segment medial şi lateral stâng) sunt aproape de aceeaşi mărime, față de segmentația Couinaud unde, sectorul paramedian (anterior) stâng (segmentele III+IV) este mult mai mare față de cel lateral stâng (segmentul II).
- Rezecțiile hepatice obişnuite se practică la nivelul hemificatului stâng folosind ca repere planul şanțului ombilical – ligament falciform, şi nu SPS. Una dintre tehnicile de recoltare a ficatului pentru transplant de la donatorul viu se face folosind ca reper acest plan. Majoritatea chirurgilor vorbesc despre segmentația Couinaud, dar la nivelul hemificatului stâng folosesc segmentația americană!

In ultimii ani segmentația Couinaud a fost supusă unor critici şi asupra corectitudinii unor afirmații anatomice şi anume:

a. Conform segmentației Couinaud, în planul scizurilor portale se găsesc venele (supra)hepatice (elementele anatomice ale celeilalte segmentații). Astfel, în SPP (linia Rex-Cantlie) care pleacă – pe fața superioară hepatică – de la mijlocul patului vezicular la marginea stângă a venei cave inferioare (VCI) se găseşte VHM. După studiile anatomice ale lui Mizumoto şi Noguchi [4], SPP în porțiunea superioară se termină variabil (fig. 51.148) şi nu sistematic la stânga VCI. Astfel, în 41,7% din cazuri SPP se termină medial de vărsarea VHD. În aceste cazuri VHM şerpuieşte parțial pe teritoriul hemificatului stâng (segmentul IV). Într-o atare situație, parenchimul situat între SPP şi VHM (fig. 51.148 haşurat) aparține teritoriului IV a, iar VHM nu mai este un element anatomic de demarcație între hemificatul drept şi cel stâng.

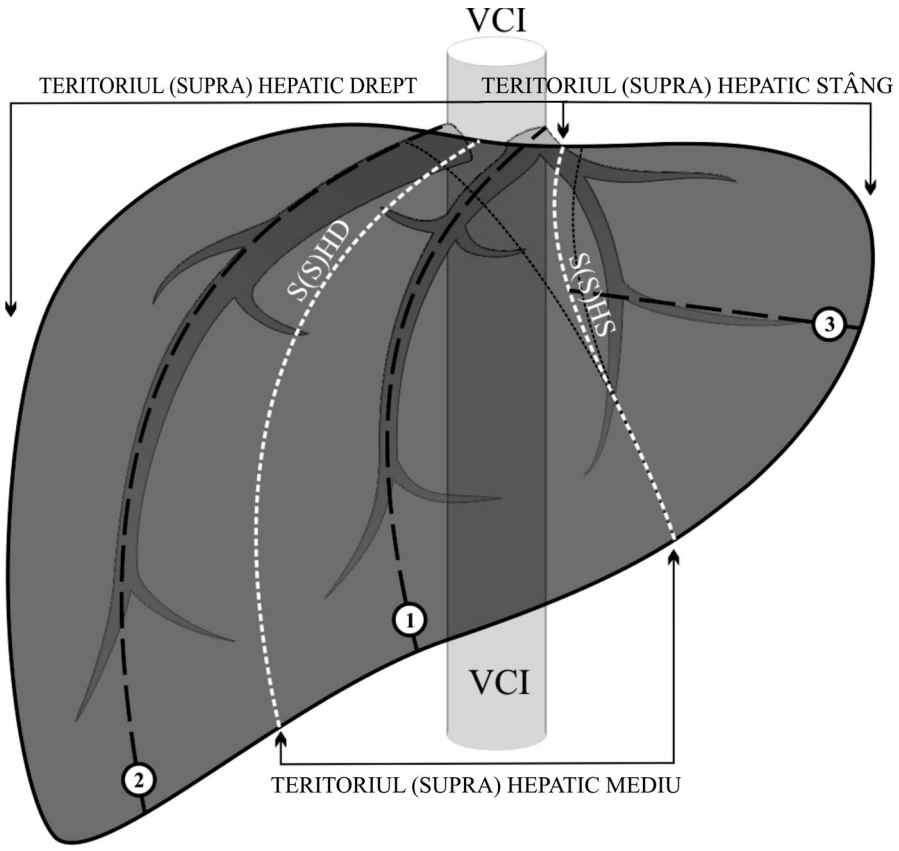


Figura 51.147. Segmentația (supra) hepatică în cele trei teritorii şi cele două scizuri (supra) hepatice dreaptă şi stângă: 1. SPP; 2. SPD; 3. SPS.

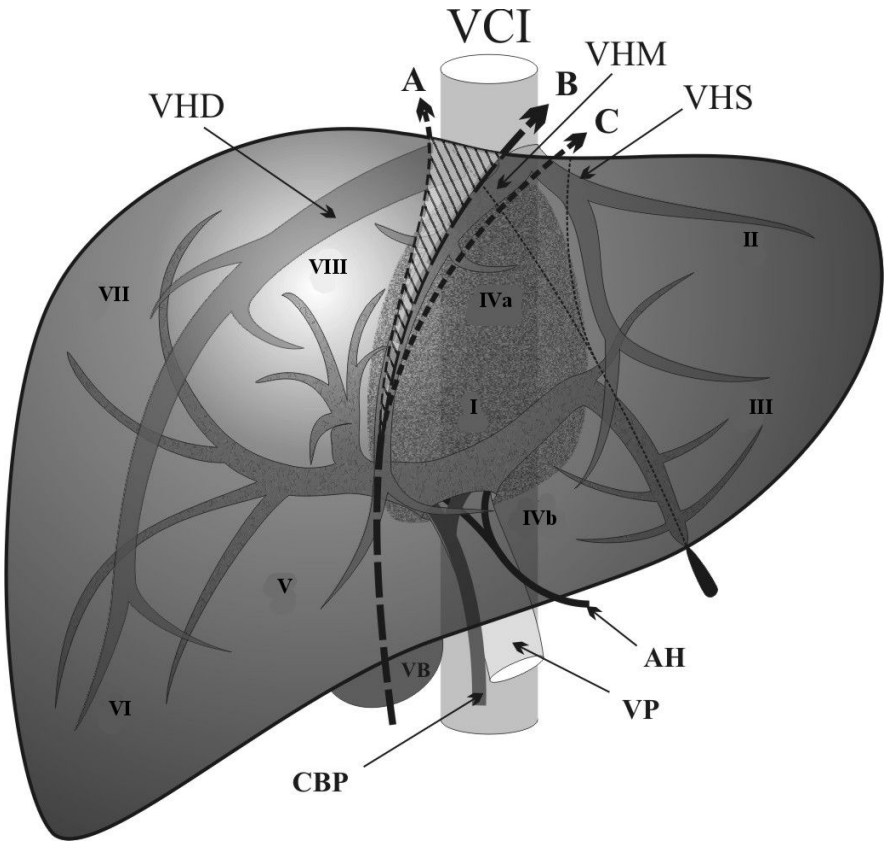


Fig. 51.148. Variabilitatea superioară a SPP: A – SPP se termină superior medial de vărsarea VHD, B, C – SPP se termină la stânga VCI. Teritoriul haşurat, între A şi B aparţine segmentului IV şi VHM şerpuieşte, de fapt, în acest teritoriu.

b. După segmentaţia Couinaud, în SPD se găseşte VHD, care delimitează astfel sectorul paramedian (anterior) drept, cu segmentele V şi VIII, de cel lateral (posterior) drept, cu segmentele VI şi VII. (fig. 51.145A) După autorii susmenţionaţi, această afirmaţie este valabilă numai în 42,9% din cazuri (tip B). Pentru că în multe situaţii sectorul lateral drept este localizat postero-inferior, iar cel paramedian (anterior) drept este localizat antero-superior, VHD este situată parţial pe teritoriul sectorului paramedian drept (tip A, 57,1%) şi nu între cele două sectoare (planul SPD) ca în segmentaţia Couinaud. Mai mult, în situaţiile în care este prezentă o venă hepatică inferioară dreaptă bine dezvoltată (20–24% din cazuri), VHD se găseşte în plin teritoriu al sectorului paramedian drept. Dar neconcordanţă majoră între realitate şi segmentaţia Couinaud se găseşte la nivelul hemificatului stâng, şi anume:

– după segmentaţia franceză teritoriile portale sunt separate vertical de venele (supra)hepatice, ori, segmentul IV este separat de segmentul III de un ram portal şi anume de vena paramediană (anterioară) stângă sau recesul lui Rex care se găseşte în şanţul ombilical, situaţie remarcată şi de Bismuth [7]. Mai mult, după aceeaşi segmentaţie, pentru că în planul şanţului ombilical – ligament falciform – se găseşte recesul lui Rex, este vorba de o scizură (supra)hepatică; ori, în acest plan, se găseşte constant superior şi porţiunea terminală (verticală) a VHS în care, se varsă frecvent o venă scizurală (ombilicală) ce drenează segmentele III şi IV.

De fapt, „mărul discordiei” între cele două segmentaţii se găseşte la nivelul hemificatului stâng (fig. 51.146A, B) şi este generat de insistenţa lui Couinaud după care, singura bază a segmentaţiei hepatice este dată de vena portă, argumentele anatomice şi embriologice aduse de acest autor fiind în esenţă corecte. Dar, tot la fel de corectă anatomic este şi distribuţia arterio-biliară, diferită de *pattern*-ul portal în hemificatul stâng.

După cum am arătat, anatomia venoasă (supra)hepatică nu respectă sistematic modelul rigid de intercalare cu cel portal (*interdigitating finger*) [5]. Pe de altă parte, segmentaţia americană (bilio-arterială) este simplă, logică, corectă anatomic şi, cel mai important lucru, cu implicaţii practice. Pentru a încheia, trebuie să subliniem că toată confuzia – care există în literatură – atât anatomică cât şi de terminologie a rezecţiilor hepatice aparţine modului diferit de diviziune secundară (sectorială Couinaud) la nivelul şanţului ombilical; diviziunile primare (în hemificat drept şi stâng), ca şi cele terţiare (segmentare Couinaud) sunt similare în cele două tipuri de segmentaţie.

Cam acestea ar fi argumentele în urma cărora un comitet prestigios de anatomişti şi chirurgi, membrii ai Asociaţiei Internaţionale Hepato-pancreato-biliare (AIHPB) au convenit la Brisbane, în 2001, asupra unei noi terminologii a anatomiei şi a rezecţiilor hepatice [6].

În privinţa anatomiei hepatice s-au recomandat următoarele modificări:

- Cele patru sectoare hepatice descrise de Couinaud sunt denumite secţiuni, iar hemificatul drept este separat de cel stâng de planul intersecţional median[2] (SPP, linia Rex-Cantlie) (fig. 51.149).
- La nivelul hemificatului drept, secţiunea (sectorul) anterioară (Sg.5+Sg.8) este separată de secţiunea (sectorul) posterioară dreaptă (Sg.6+Sg.7) de planul intersecţional drept, identic cu SPD.
- La nivelul hemificatului stâng, secţiunea medială (Sg.4) este separată de cea laterală (Sg.2+Sg.3) prin planul intersecţional stâng, ce corespunde planului ce trece prin şanţul ombilical – ligament falciform (ca în segmentaţia americană).
- Se păstrează denumirea de segment (Sg) pentru diviziunea terţiară a pediculilor portali (pediculi glissonieni). Astfel, există 9 segmente, numerotate clasic, dar cu cifre arabe şi nu romane (multe ţări nu folosc această ultimă numerotare, excepţie făcând emisfera vestică europeană).
- La nivelul hemificatului drept, sectorul paramedian drept (V+VIII) este sinonim cu secţiunea anterioară (Sg.5+Sg.8), iar sectorul lateral (VI+VII) este sinonim cu secţiunea posterioară (Sg.6+Sg.7) (se referă la aceleaşi teritorii hepatice).
- La nivelul hemificatului stâng, sectorul paramedian stâng (III+IV) nu este sinonim cu secţiunea medială stângă (Sg.4), iar sectorul lateral stâng (II) nu este sinonim cu secţiunea laterală stângă (Sg 2+Sg.3, lobul stâng clasic). La nivelul secţiunii mediale stângi (Sg.4) pot fi individualizate două teritorii şi anume: 4a (suprahilar, superior) şi 4b (inferior, „lob pătrat").

În privinţa rezecţiilor hepatice:

- Îndepărtarea chirurgicală a hemificatului drept sau stâng: hemi-hepatectomie dreapta (Sg 5–Sg.8) şi respectiv, stângă (Sg 2–Sg.4) (fig. 51.149).
- Îndepărtarea chirurgicală a unei secţiuni (sector): secţionectomie (exemplu, secţionectomie medială – Sg.4, secţionectomie anterioară – Sg.5+Sg.8).
- Îndepărtarea a trei secţiuni hepatice: trisecţionectomie dreaptă sau stângă (trisegmentectomie dreaptă sau stângă, hepatectomie dreaptă sau stângă extinsă etc.).
- Se păstrează în continuare termenii de segmentectomie, bisegmentectomie (secţionectomie).
- Asocierea lobului caudat în rezecţie este stipulată separat (exemplu, hemihepatectomie dreaptă +Sg.1).

TIPURI DE REZECŢII HEPATICE

Rezecţiile hepatice pot fi clasificate ţinând seamă de mai multe criterii şi anume:

1. După criteriul anatomic, există hepatectomii tipice, reglate sau anatomice în care se ţine seamă de repere anatomice evidente (şanţuri, ligamente) şi/sau de planurile intersecţionale (scizurile) hepatice, ca şi de distribuţia vasculo-biliară intrahepatică.

[2] Deşi vom folosi în continuare această terminologie nouă, în paranteză păstrăm terminologia Couinaud, atât pentru noţiunile anatomice cât şi pentru rezecţiile hepatice.

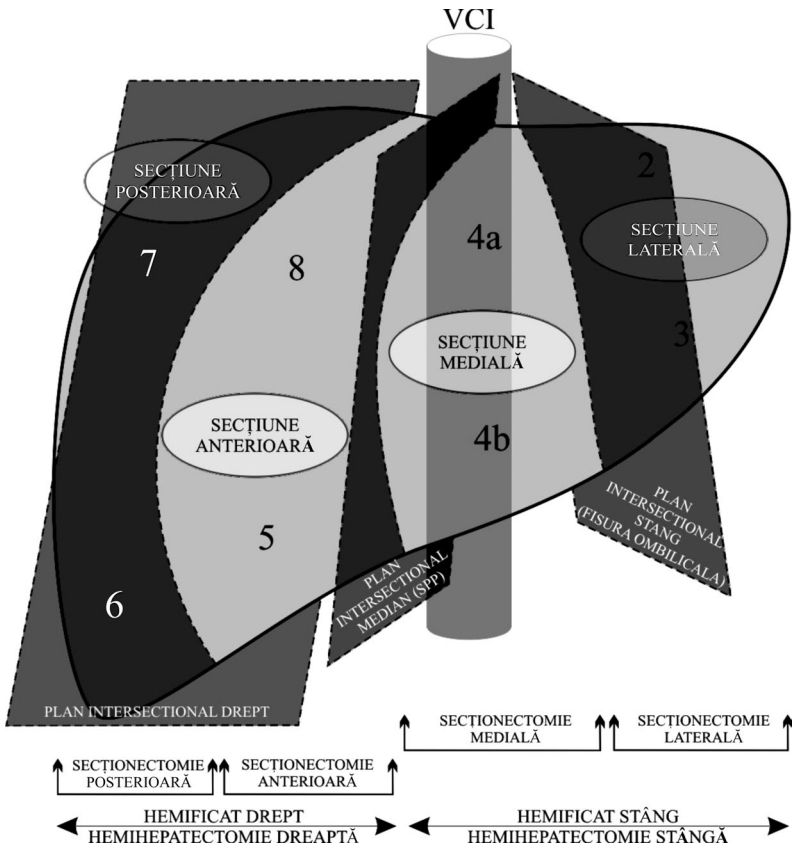


Figura 51.149. Segmentația hepatică, Brisbane (2000) şi tipurile de rezecții hepatice (explicații în text). Pentru claritate lipsesc Sg.1 şi Sg.9 (lob caudat şi paracav drept).

În prima categorie se încadrează lobectomia dreaptă sau stângă, efectuată de o parte sau de alta a ligamentului falciform şi a şanțului ombilical. Termenul de lobectomie dreaptă sau stângă trebuie să se bazeze numai pe aspectul morfologic extern hepatic şi să nu fie echivalent – ca în nomenclatura americană – cu hemi-hepatectomia dreaptă sau stângă, care se bazează pe distribuția vasculo-biliară intrahepatică.

Hemi-hepatectomia dreaptă sau stângă necesită trasarea planului intersecțional median (SPP, linia Rex-Cantlie). La fel, efectuarea unor secționectomii (sectorectomii) sau segmentectomii necesită o delimitare teritorială a acestora.

Există şi rezecții hepatice mixte în care se foloseşte un plan de rezecție dependent de distribuția vasculo-biliară intrahepatică şi un alt plan de rezecție cu delimitare externă hepatică. De exemplu, rezecția secțiunii mediale – Sg. 4 – se face la dreapta prin planul intersecțional median (SPP), iar la stânga, limita de rezecție este dată de ligamentul ombilical şi de şanțul ombilical.

Rezecțiile hepatice atipice (non-anatomice), deşi ignoră distribuția vasculo-biliară intrahepatică, au un loc bine definit în chirurgia hepatică, putând fi uneori asociate cu o rezecție anatomică, ca în cazul metastazelor hepatice.

2. După criteriul cantității țesutului hepatic îndepărtat, există rezecții hepatice majore – în care țesutul hepatic rezecat este mai mare sau egal cu 3 segmente Couinaud – precum şi rezecții minore (< 3 segmente). Această etichetare cantitativă a unei rezecții hepatice este discutabilă pentru că, există unele rezecții monosegmentare (Sg.1, Sg.4, Sg.8) în care, deşi volumetric țesutul hepatic rezecat este relativ mic, din punct de vedere tehnic aceste rezecții sunt sigur majore!

În chirurgia hepatică se foloseşte şi termenul de hemi-hepatectomie extinsă (dreaptă sau stângă), care sugerează de obicei întinderea rezecției majore controlateral, depăşind planul intersecțional median (SPP, linia Rex-Cantlie). Această noțiune de extindere a rezecției hepatice trebuie să se refere explicit la teritoriul hepatic

implicat. Astfel, o hemi-hepatectomie dreaptă extinsă poate îndepărta toată secțiunea medială stângă hepatică (segmentul 4) sau numai porțiunea inferioară, prehilară (segmentul 4b) a acesteia.

3. După criteriul oncologic, există aşa-numitele rezecții hepatice R0, în care marginile unei rezecții nu prezintă microscopic țesut neoplazic restant.

4. Un alt criteriu de clasificare ține seamă de maniera sau mai exact de ordinea în care sunt abordați cei trei timpi obligatorii ai unei rezecții hepatice şi anume:

- controlul preliminar sau nu al circulației aferente hepatice;
- controlul circulației eferente hepatice;
- momentul transecțiunii hepatice.

De-a lungul timpului s-au impus trei tehnici de rezecție hepatică, în care timpii rezecționali sunt abordați diferit, şi anume:

a. Tehnica Lortat Jacob şi Robert de hemi-hepatectomie dreaptă extinsă, în care se efectuează inițial controlul circulației aferente şi eferente hepatice (prin disecția şi apoi secționarea arterei hepatice drepte, venei porte drepte, canalului hepatic drept şi a VHD), ultimul timp fiind cel de transecțiune hepatică.

b. Tehnica Ton That Tung, în care inițial se efectuează timpul de transecțiune hepatică, (sub clampaj Pringle) prin deschiderea planului intersecțional median (SPP), urmând ca apoi să se efectueze intrahepatic, distal, (la nivel hilar) ligatura extraglissoniana a pedicululuі aferent, iar proximal (în parenchim) secțiunea VHD.

c. Tehnica Bismuth încearcă să îmbine de fapt numai avantajele celor două tehnici precedente, care pot fi uneori chiar combinate. După Bismuth, argumentul major care a stat la baza tehnicii sale a fost acela, după care, disecția individuală hilară a elementelor bilio-vasculare – ca în tehnica Lortat Jacob – „*poate fi eronată din cauza numeroaselor variante anatomice hilare*" [7]. Din acest motiv, controlul circulației aferente hilare presupune inițial numai izolarea (fără secțiune) a arterei hepatice şi a venei porte drepte; prin clamparea lor se evidențiază planul intersecțional median (SPP, linia Rex-Cantlie), iar în etapa de transecțiune hepatică se ligaturează intrahepatic distal (hilar) în manieră extraglissoniană pediculul aferent şi proximal VHD (ca în tehnica Ton That Tung).

REZECȚII HEPATICE EXTRAGLISSONIENE

În acest tip de rezecție este diferită numai maniera – extraglissoniană – în care se execută controlul preliminar al circulației aferente.

Fără a intra în amănunte ale anatomiei hepatice descrise în altă parte [8], trebuie să subliniem că la nivelul ficatului există unele particularități anatomice unice în organism şi anume:

- Prezența la nivelul şanțului hilar transvers Haller a aşa-numitei plăci hilare (P.H.), de forma semicirculară – derivare mai îngroşată a capsulei Glisson – interpusă între cei doi pediculi portali principali (drept şi stâng) şi ficat. P.H. se continuă anterior cu placa veziculară.
- La nivelul şanțului ombilical se găseşte placa ombilicală (P.O.), care este de fapt prelungirea stângă a P.H.; P.O. este interpusă între țesutul hepatic şi elementele anatomice ale şanțului ombilical (vena paramediană stângă sau recesul lui Rex şi ramurile bilioarteriale ale hemificatului stâng).
- Din P.H. şi P.O. pleacă toți pediculii portali pentru secțiunile (sectoarele) şi segmentele ficatului; în momentul pătrunderii în ficat, elementele vasculobiliare relativ grupate ale pediculilor portali (dar şi limfaticele şi nervii) sunt învelite împreună de evaginări ale P.H. şi P.O. formând tecile sau manşoanele pediculilor glissonieni (P.G.). Astfel, la extremitatea dreaptă hilară, din pedicului portal drept (PPD) se formează cei doi PG secționali (sectoriali) pentru cele două secțiuni ale hemificatului drept (PG anterior şi posterior drept – PGAD, PGPD); din PO pleacă PG pentru hemificatul stâng. (fig. 51.145A) De reținut, că în ficat nu există decât PG şi sistemul venos (supra)hepatic.

Pentru că PG secționali (sectoriali) şi segmentari sunt relativ superficiali la nivelul feței inferioare hepatice, prin anumite incizii perihilare aceştia pot fi izolați relativ rapid încă de la începutul unei rezecții hepatice (control primar extraglissonian), constituind aşa-numitele rezecții hepatice extraglissoniene. În acest tip de rezecție, teaca glissoniana sau PG ce conține triada portală

poate fi clampată, delimitând prin ischemie vizual perceptibilă secțiunea sau segmentul corespunzător; ulterior PG este ligaturat şi secționat ca o singură structură anatomică.

Prin manevre chirurgicale de detaşare (coborâre) a P.H. (Hepp, Couinaud), abord denumit de Bourgeon şi Gunz „calea intercapsulo-parenchimatoasă", se poate coborî P.H., care rămâne fixată numai la extremitățile ei (în dreapta prin cei doi pediculi secționali, iar în stânga prin P.O.). Se obține astfel o mobilizare largă a celor doi pediculi portali (drept şi stâng)[3], având „la vedere" bifurcația portală şi convergența biliară. Manevra de decolare a P.H. descrisă de Couinaud stă la baza tuturor tehnicilor de rezecție hepatică cu control primar extraglissonian. Secțiunea inserției plăcii veziculare de P.H. permite o izolare rapidă a P.G. secționali (sectoriali) drepți (PGAD, PGPD), constituind aşa-numita cale suprahilară Lazorthes [8]. Pentru Couinaud, controlul extraglissonian al P.G. „a constituit un progres important în chirurgia hepatică şi a simplificat considerabil sectorectomiile şi segmentectomiile hepatice" [9]. Decolarea PH cu scopul de a izola PG sectoriali sau segmentari – mai ales pentru hemificatul drept – poate fi mai limitată, ca în tehnica Takasaki [10, 11], sau mai largă, ca în tehnica Launois-Jamieson; în această ultimă tehnică, la manevra de decolare a PH se practică şi o incizie la nivelul procesului caudat (posterior *approach*) pentru a facilita izolarea PG ai hemificatului drept [8].

În anumite situații anatomic favorabile, şanțul hilar transvers Haller este prelungit spre dreapta printr-o incizură (şanț) denumită Rouviere-Gans. Această incizură se poate întinde pe 1–3 cm în 66% din cazuri şi importanța chirurgicală a acestei incizuri constă în aceea că, în 2/3 din cazuri conține PGPD; spre periferia acestui şanț anatomic se găseşte constant un PG pentru Sg.6. Astfel, pentru practicarea unei secționectomii (sectorectomii) posterioare drepte (Sg.6+Sg.7) sau a unei rezecții monosegmentare (Sg.6, Sg.7) în prezența acestei incizuri, nu mai sunt necesare manevrele hilare descrise anterior (coborârea P.H., posterior approach Launois etc.).

Hepatectomii bazate pe diviziunea verticală, de tip portal a secțiunii anterioare drepte (SAD)

Această împărțire verticală a SAD (fig. 51.145B) poate oferi unele avantaje în sensul unor rezecții reglate dar mai economice, mai ales în ficatul cirotic, metastatic sau în cancerul de veziculă biliară ori al confluentului biliar superior (Klatskin). De fapt, acest teritoriu hepatic situat central (SAD) este un veritabil „călcâi al lui Achile", atât în rezecțiile hepatice extinse, cât şi – mai nou – în recoltarea hemificatului drept pentru transplant de la donatorul viu. În cazul segmentației franceze (portale) ca şi a celei americane (bilioarteriale), SAD este împărțit în două teritorii: unul superior (Sg.8) şi altul inferior (Sg.5) printr-un plan transversal, virtual, ce „cade" la nivel hilar pe bifurcația portală. Această împărțire „unanim" acceptată se bazează pe distribuția clasică a pediculului glissonian anterior drept (PGAD), care se divide într-un ram postero-superior (Sg.8) şi unul antero-inferior (Sg.5) (fig. 51.146A).

Studiile anatomice recente ale autorilor japonezi, în special cele ale lui Cho şi colab. [12–19], bazate pe utilizarea computerului tomograf asociat cu o portografie pe cale arterială urmată de o reconstrucție tridimensională (CT-AP cu 3 D), au scos în evidență unele aspecte importante legate de modul de distribuție al PGAD la nivelul SAD. De fapt, când vorbim de distribuția PGAD, aceasta vizează în special Sg.8, care ocupa până la 66% din SAD, iar Sg.5 anatomic este de fapt mult mai mic decât cel considerat chirurgical. PGAD, cu un traiect vertical şi arciform, se bifurcă de fapt – în loc de un ram postero-superior (Sg.8) şi unul antero-inferior (Sg.5) – într-un trunchi ventral (Sg.8v) şi unul dorsal (Sg.8d), aproximativ egale ca mărime şi evidențiabile ecografic. Această dispoziție în „Y" a PGAD a fost găsită de Cho şi colab. în 100% din cazurile examinate [14–19].

[3] Autori ca Takasaki, Launois denumesc aceşti doi pediculi portali principali şi „extraglissonieni" deşi aceştia sunt localizați hilar, deci extrahepatic; motivul este chirurgical în sensul că, ei pot fi izolați în bloc prin decolarea P.H. şi coborârea acesteia.

Din aceste două trunchiuri glissoniene principale pleacă colaterale mai subțiri, ventrale pentru Sg. 5v şi dorsale pentru Sg.5d. Astfel, SAD poate fi divizat vertical, printr-un plan deja denumit de Hjörtsjo „fisură ventrală" [20] şi de Cho şi colab. „scizură anterioară", în două teritorii portale verticale volumetric apropiate ca mărime şi anume: hemisecțiunea ventrală (Sg.8v+Sg.5v) şi hemisecțiunea dorsală (Sg.8d.+Sg.5d) (fig. 51.145B).

În planul acestei fisuri (ventrală, anterioară) se găseşte o venă tributară de cele mai multe ori VHM, iar la nivelul hilului hepatic se afla PGAD. Importanța practică a divizării verticale a SAD poate fi în unele situații – amintite inițial – foarte mare. Astfel, în cazul unor tumori situate în secțiunea (sectorul) posterior drept, care depăşesc planul intersecțional drept (SPD), operația clasică este hemihepatectomia dreaptă; izolând extraglissonian PGAD la nivelul hilului şi secționând trunchiul dorsal al acestuia se obține o rezecție reglată mai economică, care ridică numai secțiunea posterioară (Sg.6+Sg.7) şi hemisecțiunea dorsală (Sg.8d+Sg.5d) din SAD (fig. 51.150) La fel, o tumoră localizată în secțiunea mediană (S 4), care depăşeşte planul intersecțional median (SPP), intrând în SAD, beneficiază clasic de o hepatectomie centrală (Sg.4+Sg.5+Sg.8). Prin ligatura extraglissoniană hilară a trunchiului sau a ramurilor ventrale ale PGAD se poate practica o rezecție a secțiunii mediale (Sg. 4) cu o hemisecționectomie ventrală (Sg.8v+Sg.5v) (fig. 51.150). Mai mult, în cazurile în care este necesară o trisecționectomie (trisegmentectomie) stângă clasică, situație în care cantitatea parenchimului restant (Sg.6+Sg.7) este uneori critică, se poate opta pentru o hemihepatectomie stângă cu rezecția hemisecțiunii ventrale (Sg.8v+Sg.5v) a SAD. (fig. 51.150).

REZECȚII HEPATICE BAZATE PE SISTEMUL VENOS (SUPRA)HEPATIC

Hepatectomii bazate pe existența venelor (supra)hepatice accesorii (vena hepatică inferioară dreaptă – VHID)

În practică, există unele situații în care extinderea unei rezecții hepatice se bazează şi chiar este determinată de distribuția venelor (supra)hepatice şi a raporturilor acestora cu formațiunea tumorală. În situațiile în care, spre exemplu, o formațiune tumorală este localizată la nivelul Sg.7 la vărsarea VHD, făcând necesară secționarea acestei vene, teritoriul secțiunii (sectorului) posterior drept este teoretic compromis. Sg.6, care poate ajunge la 27% din volumul hemificatului drept [21] poate fi totuşi păstrat şi într-o atare situație dacă este prezentă – şi de mărime apreciabilă (> 0,5 cm) – o venă hepatică inferioară dreaptă (VHID) ce drenează independent acest teritoriu (situație întâlnită în 20-24% din cazuri).

Astfel, Makuuchi şi colab. [21] au descris 4 tipuri de rezecții hepatice bazate pe prezervarea Sg.6, drenat de VHID. La nivelul hemificatului drept se pot rezeca Sg.7+Sg.8 tumoral, secțiunea (sectorul) anterior (Sg.5+Sg.8) împreună cu Sg.7 sau chiar asocierea secțiunii mediale stângi la acest tip de rezecție (Sg.4+Sg.5+Sg.8+Sg.7); toate aceste trei tipuri de rezecții se însoțesc de secționarea VHD. În fine, al patrulea tip de rezecție reprezintă de fapt, aşa cum a denumit-o Baer [22] o hepatectomie subtotală în care sunt ligaturate cele două vene hepatice majore (VHD şi trunchiul VHM-VHS), fiind înlăturat tot ficatul cu excepția Sg.6, drenat de VHID).

Hepatectomii bazate pe diviziunea verticală (supra)hepatică a SAD

Couinaud a arătat că ficatul prezintă trei teritorii (sectoare) (supra)hepatice, drenate de cele trei vene majore (VHD, VHM, VHS)[4] şi intercalate cu teritoriile portale (fig. 51.148) De fapt, aspectul morfologic hepatic trădează perfect această împărțire (supra)hepatică în sensul că, lobul drept hepatic reprezintă teritoriul (supra)hepatic drept şi mijlociu, drenat de VHD şi VHM, iar lobul stâng clasic (Sg.2+Sg.3) este teritoriul (supra)hepatic stâng drenat de VHS. În mod practic, prima rezecție hepatică reglată a fost lobectomia stângă (Sg.2+Sg.3), care înlătură teritoriul (supra)hepatic stâng [1]. Lobectomia dreaptă clasică (trisectorectomia, trisecționectomia dreaptă) ridică teritoriile VHD şi VHM.

[4] Un amănunt anatomic cu mare importanță chirurgicală este dat de faptul că, deşi ficatul are trei teritorii (supra) hepatice drenate de trei vene satelite (VHD, VHM, VHS), drenajul hepatic venos se face în VCI în mod obişnuit (70–90% din cazuri) numai prin două vene: VHD şi trunchiul comun VHM + VHS.

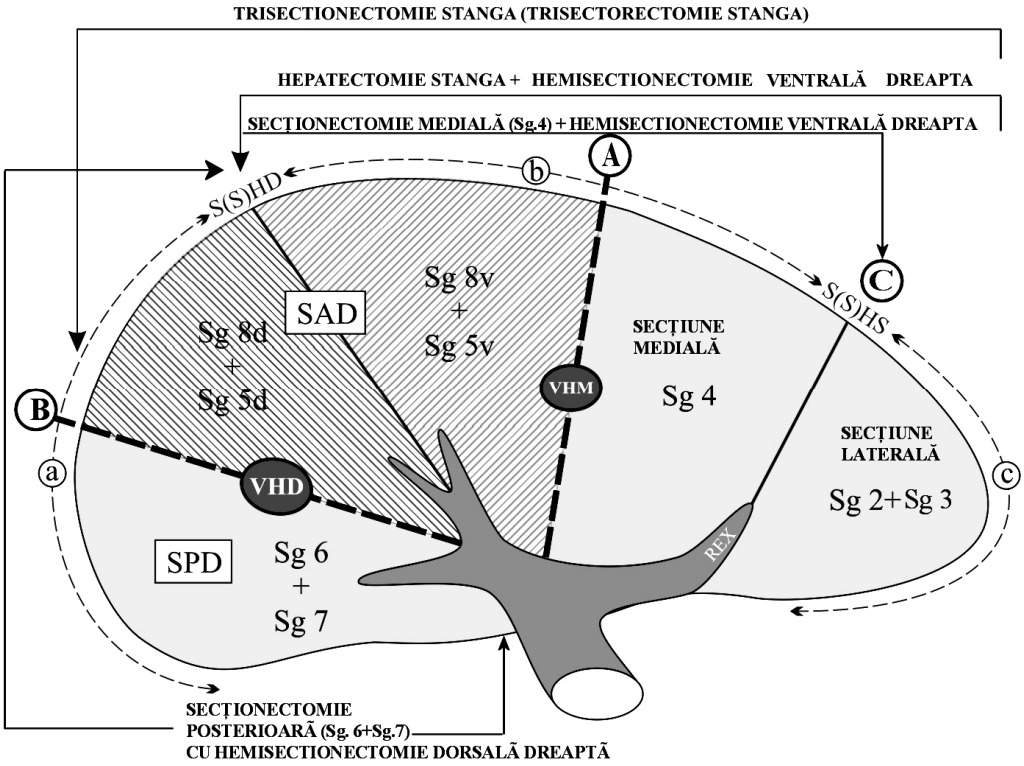


Figura 51.150. Secţiunea frontală hepatică la nivelul hilar: A, B, C: cele trei planuri intersecţionale: median (SPP), drept (SPD) şi stâng (ligament falciform – şanţ ombilical), SAD, SAP – secţiunea anterioară şi posterioară dreaptă, S (S) HD, S(S) HS: scizurile (supra)hepatice dreaptă şi stângă (ligament falciform – şanţ ombilical); A, b, c: cele trei teritorii (supra)hepatice: drept, mijlociu şi stâng.

Scizura (supra)hepatică dreaptă (SsHD) împarte ca drenaj SAD, (Sg.5+Sg.8) în două teritorii verticale – hemisecţiuni – unul ventral (Sg.5v+Sg.8v) şi unul dorsal (Sg.5d+Sg.8d), primul drenat de VHM, iar al doilea de VHD (Fig. 51.145B).

După Couinaud, numai în 60% din cazuri SsHD împarte SAD în două teritorii relativ egale şi deci, numai în aceste situaţii se poate practica – după segmentaţia (supra)hepatică – o rezecţie economică la nivelul acestei secţiuni.

Ca şi în diviziunea verticală a SAD bazată pe distribuţia portală sunt posibile cele trei tipuri de rezecţii descrise, care reduc cantitatea de ţesut hepatic înlăturat odată cu tumora (fig. 51.150).

Problema care se punea până relativ recent constă în faptul că această SsHD nu putea fi obiectivată intraaoperator în raport cu cele două planuri intersecţionale: drept – (SPD) şi median – (SPP). În condiţii normale, clamparea unei vene majore (supra)-hepatice nu duce la o cianozare a teritoriului respectiv de drenaj şi implicit la o delimitare a acestui teritoriu. Acest lucru este posibil în principal datorită inversării circulaţiei la nivel sinusoidal, drenajul teritoriului afectat venos făcându-se prin sistemul portal; cu alte cuvinte, sistemul venei porte (VP), pe lângă circulaţia colaterală venoasă, drenează sângele venos din teritoriul afectat, iar sistemul arterial va rămâne singurul ce va iriga această zonă. Clamparea însă, asociată şi a arterei hepatice propri sau drepte – pe lângă cea a venei (supra)hepatice – va duce la cianozarea teritoriului respectiv („testul clampării”) [23].

În urma progreselor obţinute din transplantul cu ficat de la donatorul viu – unde drenajul venos al ficatului recoltat este vital pentru grefon – prin utilizarea la rezecţiile (supra)hepatice a „testului clampării” [23]. SsHD devine evidenţiabilă la nivelul SAD şi astfel acest teritoriu poate fi divizat vertical cu usurinţă. O caracteristică a SsHD similară cu a planului intersecţional drept (SPD)

este variabilitatea mare a acesteia în raport cu marginea anterioară hepatică. Cu alte cuvinte, în situaţia în care această scizură ajunge la marginea dreaptă a patului vezicular (30% din cazuri), suprapunându-se cu terminarea planului intersecţional drept (SPD), împărţirea SAD poate fi făcută şi după segmentaţia portală clasică.

EXPLORAREA IMAGISTICĂ PREOPERATORIE

La ora actuală, orice rezecţie hepatică trebuie să fie precedată de o explorare imagistică şi o evaluare a rezervei funcţionale hepatice cât mai complexă.

Determinarea în preoperator a tipului de rezecţie hepatică se bazează în mod obişnuit, pe lângă ecografia de depistare, pe examenul computer tomograf (CT), imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM), angiografia sau asocieri variate ale acestor explorări. Deşi imaginile oferite de aceste examene arată destul de clar raporturile vasculare hepatice cu formaţiunea tumorală, datorită aspectului bidimensional (2D), în care aceste explorări se efectuează localizarea precisă a tumorii la nivel segmentar, ca şi relaţia acesteia cu pediculii vasculari subsegmentari este uneori greu de evaluat. Utilizarea unor aparate CT de ultimă generaţie (CT spiral), precum şi asocierea CT cu emisia de pozitroni (PET-CT) sau cu portografiile pe cale arterială (CT-AP) urmate de o reconstrucţie tridimensională (3D) a imaginilor a făcut posibilă examinarea cu acurateţe, la nivel segmentar, atât a circulaţiei aferente hepatice cât şi a celei eferente.

Se pot aprecia astfel variantele anatomice vasculare, sediul exact al scizurilor hepatice, ca şi mărimea segmentelor hepatice afectate. Mai mult, în cazul în care se preconizează o hepatectomie extinsă – situaţie în care funcţionalitatea ficatului restant este vitală – se pot efectua preoperator adevărate hepatectomii „virtuale" cu examinarea în 3D a cantităţii (volumetrie), a calităţii (eventual zone de congestie) ţesutului hepatic, precum şi a eficienţei circulaţiei aferente şi eferente [24].

EVALUAREA REZERVEI FUNCŢIONALE HEPATICE

O explorare preoperatorie cât mai completă a funcţiei (rezervei) hepatice este capitală pentru o evoluţie ulterior favorabilă a unei rezecţii hepatice. Astfel, în cazul unei rezecţii hepatice cu o funcţie hepatică normală, mortalitatea este în multe cazuri în jur de 1% sau mai puţin. În cazul asocierii la rezecţie a unei afecţiuni cronice hepatice, mortalitatea poate depăşi 5% [25]. Aprecierea rezervei hepatice se face de obicei prin teste hepatice calitative convenţionale (bilirubina totală, fosfatază alcalină, transaminaze, timp de protrombină, albumină, gamma-glutamiltranspeptidază, etc.) suficiente în mod obişnuit pentru a departaja un ficat normal de unul patologic.

În cazul asocierii la o tumoră hepatică a unei afecţiuni hepatice (hepatită, ciroză, steatoză, hemocromatoză) decizia de a efectua o rezecţie hepatică – dar mai ales întinderea acesteia – devine extrem de dificilă. În aceste situaţii, multe centre medicale se bazează pe clasificarea Child-Pugh care a fost însă propusă pentru a decide o intervenţie chirurgicală în cazurile de hipertensiune portală; mai mult, această clasificare nu arată cât de mult parenchim hepatic poate fi înlăturat la pacienţii cu o afecţiune cronică hepatică [26].

Este clar că o hepatectomie este contraindicată în stadiul Child-Pugh C, problemă de indicaţie chirurgicală fiind însă în stadiile A şi B ale acestei clasificări. Chiar şi în stadiul A, la cirotici cu o funcţie hepatică aparent normală, riscul chirurgical este crescut, fiind necesare unele teste cantitative speciale [25].

Autorii asiatici [26, 27] acordă o mare importanţă – pe lângă testele calitative clasice – măsurărilor valorilor *clearance*-ului la 15' a verdelui de indocianină (ICGR15) ce reprezintă o metodă extrem de sensibilă în a aprecia riscul unei insuficienţe hepatice postoperatorii, mai ales la pacienţii cu o ciroză compensată. După Imamura şi colab. [26] arborele decizional propus pentru a stabili cantitatea de parenchim hepatic care poate fi înlăturat împreună cu tumora la pacienţii cirotici se bazează pe trei parametri şi anume: prezenţa

sau nu a ascitei, valoarea bilirubinei totale şi valoarea ICGR15.

În situaţiile în care la un cirotic ascita este absentă, iar bilirubina totală este normală, *clearance*-ul la ICGR15 determină de fapt tipul de rezecţie. De exemplu, o hemi-hepatectomie dreaptă sau stângă este indicată, dacă ICGR15 este sub 10%; la un *clearance* ICGR15 de 10–20% se pot practica sectorectomii sau bisegmentectomii, iar la un ICGR15 de 39% sunt permise numai rezecţii limitate [26].

EMBOLIZAREA VENEI PORTE DREPTE

În urma bilanţului efectuat ca urmare a explorărilor imagistice (CT, IRM etc.) şi calitative a funcţiei hepatice, se poate prevedea tipul de rezecţie care va fi efectuat.

Deşi în literatură există unele cazuri publicate de rezecţii hepatice care au înlăturat până la 80% din volumul hepatic, în situaţia unei hepatectomii extinse, chiar şi cu o funcţie hepatică normală, există un risc real de apariţie a unei insuficienţe hepatice postoperatorii [28].

Iniţial, pentru aceste situaţii de rezecţii hepatice extinse, dar cu o rezervă funcţională hepatică păstrată a fost folosită embolizarea venei porte drepte (EVPD). În urma utilizarii acestei metode se produce o mărire de volum compensatorie (prin hipertrofie şi replicare hepatocitară) a viitorului ficat restant şi o scădere de volum a ficatului embolizat (prin atrofie şi apoptoză hepatocitară) [29–31].

Hipertrofia hemificatului stâng după EVPD este variabilă, în funcţie de aspectul calitativ al ţesutului hepatic, ajungând la 14 zile între 31% şi 93% [28]; mai important este faptul că se produce şi o creştere a capacităţii funcţionale a hemificatului stâng cu 20,1% până la 55,1% la 11 zile după EVPD [29]. Astfel, EVP creşte siguranţa actului chirurgical nu numai prin creşterea volumului hepatic, dar şi în termenii funcţiei hepatice, devenind în prezent o componentă esenţială în pregătirea unei rezecţii hepatice [29, 31]. În preoperator se apelează la EVPD în urma măsurării volumetrice (CT) a ficatului restant funcţional: când acesta este sub 25%–30% din volumul hepatic (dacă acesta este normal) şi când este sub 30–40%, dacă există o hepatopatie cronică [28]. Pentru Imamura şi colab., dacă operaţia programată presupune ridicarea a mai mult de 60% din volumul hepatic total (pe ficat normal) sau când se rezecă între 40–60% din volumul hepatic la cei cu afecţiune hepatică minoră (ICGRI5 între 10–20%) se indică efectuarea EVPD [26].

Rezecţia hepatică se va practica după o perioadă de 4–6 săptămâni după EVPD, în funcţie de volumetria CT.

La ora actuală, EVPD face parte din pregătirea preoperatorie în situaţiile unor rezecţii hepatice extinse pentru carcinomul hepato-celular (CHC), colangiocarcinomul hilar (Klatskin) şi metastazele hepatice în special cele de origine colorectale.

Pentru că gradul de hipertrofie hepatică este variabil la cei cu o hepatopatie cronică, iar eficienţa EVPD este mai scăzută, s-a propus în ultima vreme asocierea unei chemoembolizări transarteriale (TACE) cu EVPD, aceste două modalităţi crescând – pe lângă efectul antineoplazic – rata de hipertrofie, în special prin reducerea fluxului arterial în ficatul cirotic şi prin supresia şunturilor arterioportale frecvente la aceşti pacienţi. Aplicarea acestei strategii va lărgi indicaţiile pentru rezecţiile majore în ficatul cirotic [25, 30].

ETAPELE PRINCIPALE ÎN DERULAREA UNEI REZECŢII HEPATICE

Sângerarea intraoperatorie a fost întotdeauna o sursă de îngrijorare majoră în efectuarea unei rezecţii hepatice. Pe lângă riscurile unei transfuzii sanguine, această sângerare prelungeşte timpul de rezecţie hepatică şi timpul de clampaj hepatic aferent, făcând dificilă păstrarea unui plan corect de rezecţie la o distanţă oncologică de tumoră [32, 33]. Din acest motiv, toţi autorii sunt de acord că există o corelare directă între sângerarea intraoperatorie, cantitatea de sânge transfuzat, morbiditatea şi mortalitatea postoperatorie [32–49].

Mai mult, Yamamoto şi colab. [50] au dovedit că transfuzia perioperatorie este un factor de risc semnificativ, favorizând recidiva neoplazică după hepatectomii, probabil prin alterarea funcției imunologice ce duce, în final, la supresia imunitară a gazdei [51].

Pentru că această sângerare intraoperatorie poate fi sursa principală a mortalității şi morbidității în rezecțiile hepatice, toate eforturile care s-au făcut în ultimii ani au vizat acest aspect, făcând ca în prezent să existe multe centre în care transfuzia este excepția şi nu regula, rezecțiile hepatice devenind sigure şi cu o mortalitate între 1–3% şi chiar uneori fără mortalitate [27, 52, 53].

Prin urmare, orice rezecție hepatică presupune parcurgerea unor etape – începând chiar cu incizia – obligatorii, care au un singur scop şi anume limitarea drastică a deperdiției sanguine.

INCIZIA

Rezecția hepatică necesită o incizie largă, care să permită un acces total asupra leziunii (leziunilor) tumorale, o explorare vizuală, palpatorie şi mai ales ecografică completă, o izolare a circulației aferente şi eventual eferente hepatice, iar în final, efectuarea comodă a rezecției propriu-zise, în special în localizările posterioare ale hemificatului drept. O incizie adecvată constituie una din modalitătile importante de limitare a pierderilor sanguine intraoperatorii. De obicei, se începe cu o incizie subcostală dreaptă cu posibilitatea de extindere ulterioară în partea opusă, eventual cu o branşare mediană până dincolo de apendicele xifoid (cu rezecția sau nu a acestuia) – aşa-numita incizie Mercedes-Benz. În situațiile în care formațiunea tumorală este situată pe segmentele posterioare drepte (7 sau 8), în contact cu sistemul venos cav (supra)hepatic, această incizie inițial subcostală poate fi continuată cu o toracotomie în spațiul VII sau IX intercostal drept.

O incizie mediană în „T” inversat, care se opreşte la 4–5 cm înainte de ombilic poate fi la fel de utilă, ramura dreaptă a acestei incizii putând fi la nevoie prelungită printr-o toracotomie.

Autorii japonezi, insistă asupra asocierii la o laparotomie a unei toracotomii - aşa numita incizie în „J”: laparotomia mediană la aproximativ 5 cm proximal de ombilic este dirijată spre rebordul costal drept şi apoi în spațiul IX intercostal. Toracotomia trebuie să fie largă, până aproape de musculatura paravertebrală [53]. Avantajele oferite de asocierea toracotomiei – după aceşti autori – depăşesc cu mult dezavantajele unei morbidități specifice pentru aceasta (atelectazie, colecții pleurale, pneumonie).

Astfel, prin toracotomie, câmpul chirurgical este în fața operatorului, iar o sângerare accidentală în sistemul venos suprahepatic poate fi controlată uşor; mult mai important este faptul că nu este necesară o mobilizare largă a ficatului tumoral care, în cazul unor leziuni voluminoase, este o sursă suplimentară de sângerare şi de însămânțare neoplazică.

Hemificatul drept tumoral se mobilizează uşor prin frenotomie, iar expunerea venei cave inferioare (VCI) şi a venelor suprahepatice este ideală. După decolarea ficatului în porțiunea extraperitoneală (*bare area*), chirurgul plasează mâna stângă posterior ficatului tumoral urmărind trei obiective:

- dirijarea digitală continuă a planului de transecțiune hepatică;
- reducerea sângerării retrograde din VCI prin această suspendare a ficatului tumoral;
- stoparea unei eventuale sângerări din VHD prin pensarea acesteia între police şi index [53].

O mențiune aparte trebuie făcută pentru ficatul cirotic tumoral, care este de consistență mai fermă, hemoragic la o mobilizare chiar minoră şi nu în ultimul rând, mobilizarea şi compresia chiar limitată a unui astfel de ficat, pot duce la torsiunea VP şi a VCI, cu afectarea circulației intrahepatice şi sistemice [54]. Astfel, Shimada şi colab. recomandă, în prezența unei ciroze, o toracotomie antero-laterală dreaptă, ecografia fiind utilizată atât preoperator, pentru a stabili nivelul toracotomiei (distanța cea mai scurtă până la tumoră), cât şi intraoperator la efectuarea frenotomiei, care se face centrată pe tumoră [54]. În situațiile în care este necesar şi un control al circulației aferente

(PRINGLE), Ko şi colab. [55] prelungesc toracotomia inițială în regiunea subcostală dreaptă spre linia mediană.

MOBILIZAREA FICATULUI TUMORAL

În cazul unei hemi-hepatectomii drepte (HHD) simple sau extinse (HHDE), mobilizarea ficatului tumoral a devenit deja o manevră clasică în efectuarea unei rezecții sigure [56].

După mobilizare hepatică pentru efectuarea (sistematică) a ecografiei, implică secționarea ligamentului triunghiular drept şi a ligamentului falciform şi în unele situații chiar deschiderea peritoneului laterocav drept, eliberându-se de jos în sus fața antero-laterală a VCI Acest ultim timp presupune secționarea venelor suprahepatice accesorii reprezentate de obicei de una sau două vene hepatice inferioare drepte care pot fi uneori apreciabile ca dimensiune (20–24% din cazuri).

Fața posterioară hepatică trebuie izolată cu grijă de glanda suprarenală dreaptă – uneori intim aderentă la capsula hepatică sau tumoră – acest moment constituind uneori o sursă supărătoare de sângerare.

Momentul cel mai important al eliberării ficatului tumoral îl constituie secționarea (între ligaturi) a ligamentului VCI (ligamentul retrocav, ligamentul Makuuchi), care constituie „cheia" disecției şi a izolării VHD, mascate practic de acest ligament. În traiectul său retrocav, acest ligament uneşte practic segmentul 7 de lobul caudat (la stânga VCI), existând deci şi o componentă stângă ligamentară ce trebuie secționată în cazul izolării VHS [8]. Deşi, o mobilizare generoasă a ficatului tumoral face în general ca efectuarea unei HHD să fie uşoară, iar o sângerare eventuală să poată fi uşor controlată, există paradoxal situații în care tocmai această mobilizare să constituie o cauză majoră de sângerare intraoperatorie! [27]. În mod obişnuit, manevra prin care hemificatul drept tumoral poate fi mobilizat şi rotat spre stânga – fiind scos uneori din loja subfrenică dreaptă – este uşoară pentru un ficat de consistență normală, cu o tumoră puțin voluminoasă [27]. În cazul unui ficat cirotic, profund situat şi „încastrat" subfrenic drept sau în situațiile unor tumori voluminoase (>10 cm) drepte cu infiltrarea eventuală a structurilor anatomice satelite (perete abdominal posterior, diafragm, glanda suprarenală dreaptă), mobilizarea clasică devine dificilă şi chiar periculoasă datorită spațiului disponibil limitat.

În astfel de situații, a forța o mobilizare chiar şi limitată a ficatului tumoral are trei dezavantaje şi anume:

- sângerare accentuată dată atât de interceptarea circulației colaterale retrohepatice existente, cât şi de ruptura eventuală a tumorii sau/şi prin leziuni satelite ale VCI sau VHD [27, 57, 58];
- încercarea de a rota ficatul tumoral voluminos poate duce la torsionarea ligamentului hepatoduodenal cu ischemie prelungită a ficatului restant (care poate fi cirotic);
- risc de mobilizare a celulelor tumorale maligne atât intrahepatic (pe cale portală) cît şi în circulația generală [56, 57].

Aceste cazuri trebuie să beneficieze deci, de o alternativă la mobilizarea hepatică clasică reprezentată de aşa numita cale anterioară descrisă inițial de Takasaki şi popularizată de Lai şi colab. [11, 57].

Practic, mobilizarea hepatică fiind abandonată se disecă şi izolează elementele vasculare biliare ale hemificatului drept, iar apoi se începe transecțiunea hepatică de la marginea anterioară hepatică – pe traiectul trasat anterior cu electrobisturiul pe capsula hepatică – până la fața anterioară a VCI ligaturând ca ultim timp în parenchim VHD.

În final, ficatul tumoral este desprins de porțiunea aderentă la nivelul peretelui abdominal posterior; totuşi, aşa cum remarcă Fan [27], calea anterioară poate fi uneori dificilă prin prezența unei sângerări profunde greu de stăpânit la nivelul planului de transecțiune, în porțiunea suprahilară şi precavă a acestuia (neavând o mobilizare hepatică anterioară). Pentru a avea un control eficace asupra acestei sângerări (posterioare, profunde pe tranşa hepatică), Belghiti şi colab. [56] au propus aşa-numita tehnică de „suspendare a ficatului tumoral"(*liver hanging manoeuver*).

Utilizând spaţiul anatomic relativ avascular situat retrohepatic şi precav descris de Couinaud [9], se creează instrumental şi digital un tunel începând din regiunea subhepatica şi precava (pe 4–5 cm) şi terminând la nivelul spaţiului – deschis instrumental – dintre VHD şi VHM (suprahepatic). Se introduce apoi, o panglică de 0,5–1 cm lăţime, pe care se suspendă ficatul tumoral nemobilizat, permiţând astfel, nu numai menţinerea planului de rezecţie anterior preconizat, dar şi un control eficient asupra unei eventuale sângerări posterioare precave. Ulterior, această manevră descrisă de Belghiti a început să fie folosită şi în rezecţia hemificatului drept pentru transplantul de la donatorul viu.

O menţiune aparte trebuie făcută pentru ficatul metastatic, în special cel cu punct de plecare de la un neoplasm rectocolonic, în care pot fi necesare rezecţii hepatice seriate şi în care chirurgul trebuie să aibă în vedere că, efectuarea rezecţiei hepatice iniţiale să se desfăşoare pe cât posibil cu o mobilizare hepatică limitată. Rezecţia hepatică primară duce la apariţia unui sindrom aderenţial al ficatului restant – atât la diafragm cât şi la organele abdominale (fibroză perihepatică) – direct proporţional cu gradul de mobilizare hepatică. Mai mult, se modifică anatomia intrahepatică în ficatul restant hipertrofiat (postregenerare), care se rotează, făcând ca ulterior, la o nouă rezecţie hepatică, controlul circulaţiei în ligamentul hepatoduodenal să fie extrem de dificil.

În aceste cazuri, pentru a limita sindromul aderenţial, se impune – pe lângă o mobilizare hepatică limitată – şi evitarea unei colecistectomii sau aplicarea pe tranşa hepatică a unei porţiuni din epiploon, uşurând astfel efectuarea unei rezecţii hepatice ulterioare.

ECOGRAFIA INTRAOPERATORIE

Această etapă trebuie să fie efectuată sistematic după mobilizarea iniţială (parţială) a ficatului tumoral prin secţionarea ligamentului falciform şi a celui triunghiular drept, expunându-se foarte bine faţa diafragmatică a ficatului [53]. Obiectivele ecografiei intraoperatorii sunt multiple şi vizează mărimea formaţiunii sau formaţiunilor tumorale (stadializare), relaţia cu sistemul vascular intrahepatic, teritoriul hepatic care va fi rezecat, precum şi limita dintre marginea tumorală şi planul de transecţiune hepatică.

În cazul unei trisecţionectomii drepte, ecografia evidenţiază modul de vărsare a VHM în VCI şi modalitatea de unire sau nu VSH [27].

Rolul ecografiei este şi de a limita pierderile sanguine survenite intraoperator la momentul transecţionării hepatice, dirijând efectiv disecţia hepatică şi localizând vasele hepatice din acest plan de disecţie (care apare ecografic ca o linie ecogenă). Dacă planul de disecţie nu este clar ecografic, se poate introduce indexul, care mişcat în planul de rezecţie este văzut ecografic, ghidând astfel operatorul [21].

În cazul asocierii la rezecţia hepatică a unei reconstrucţii venoase, ecografia confirmă patenţa imediată a grefonului [27].

MODALITĂŢI DE ÎNTRERUPERE (CLAMPARE) A CIRCULAŢIEI AFERENTE ŞI EVENTUAL A CELEI EFERENTE HEPATICE

În prezent, chirurgul are la dispoziţie mai multe modalităţi de a reduce sângerarea pe parcursul etapei de transecţiune a parenchimului hepatic.

A. CLAMPAJUL PEDICULAR TOTAL (METODA PRINGLE) (fig. 51.151a)

Compresia în bloc a ligamentului hepatoduodenal – instrumentală sau prin tourniquet – este metoda cea mai veche introdusă de Pringle (1908) şi este şi cel mai des folosită în chirurgia hepatică [34]. Prin întreruperea triadei portale – care poate fi continuă sau intermitentă – se produce o ischemie „caldă" hepatică, care uneori poate fi profundă şi însoţită de o ischemie intestinală [34]. O variantă de tehnică este cea folosită de Jaeck şi colab. [59], în care printr-o disecţie limitată se izolează numai VP şi artera hepatică proprie (AHP), canalul hepato-coledoc fiind astfel neafectat. În cele mai multe cazuri de rezecţie hepatică metoda Pringle este suficientă şi autori cu mare experienţă o folosesc sistematic şi chiar

exclusiv [39]. În prezent, dogma proastei toleranțe a ficatului la ischemie „caldă" produsă de manevra Pringle a fost depăşită şi un ficat normal tolerează foarte bine o ischemie de 60–70 minute în clampaj continuu [35, 36]. Această toleranță în normotermie este mai bine tolerată de ficat în situațiile de clampaj intermitent decât continuu [38, 43]. Perioadele de clampare trebuie să fie de 15– 30 de minute şi să alterneze cu cele de declampare (5–10 minute). Ficatul cirotic suportă mult mai greu o ischemie postclampare şi este mult mai vulnerabil la o sângerare intraoperatorie. În astfel de situații, clampajul trebuie să fie mult mai redus (10–15 minute). Aşa-numitul sindrom de ischemie-reperfuzie, care este o consecință a manevrei Pringle şi care se poate materializa postoperator printr-o insuficiență hepatică este destul de rar în situațiile în care ficatul este normal [43]. Un lucru demn de reținut este faptul că manevra Pringle nu controlează circulația eferentă din sistemul cav (supra)hepatic şi din acest motiv în perioadele de declampare sângerarea se poate accentua prin refluxul sanguin din VCI (*backwash hemorrhage*). Studiul circulației intrahepatice (*LASER Doppler flowmetry*) făcut de Kim şi colab. [44] a arătat că această circulație nu este întreruptă total, menținându-se la 20–25% din valorile anterioare clampării, ceea ce duce la o menținere a viabilității ficatului ischemic. Tatsuma şi colab. [46] confirmă aceste date şi arată că nivelul ATP-ului celular hepatic nu scade sub 55%. Practic, manevra Pringle produce două efecte opuse şi anume: pe de o parte poate accentua o sângerare în perioada de declampare, iar pe de altă parte menține prin refluxul retrograd liber în sistemul cav suprahepatic o viabilitate a ficatul hipoxic.

O alternativă la clampajul intermitent Pringle este aşa numita precondiționare ischemică (*ischemic preconditioning*) propusă de Clavien şi colab. [40]. Prin această metodă se aplică inițial o clampare pediculară scurtă de 10 minute urmată de o declampare de 10 minute şi continuată apoi de o clampare de 30 minute, perioadă în care se execută rezecția hepatică. Seria inițială scurtă de clampare / declampare de 10 minute ar pregăti mai bine celula hepatică pentru o ischemie ulterioară prelungită. Aceasta este şi una din explicațiile după care toleranța hepatică la ischemie fiind bună, metoda Pringle poate fi folosită şi în recoltarea ficatului de la donatorul viu, situație în care, tradițional, rezecția hepatică se face fără clampaj Pringle [60].

B. CLAMPAJUL PEDICULAR PARȚIAL (CLAMPAJ HEMIHEPATIC SELECTIV) (fig. 51.151 d, e)

Pentru a putea menține circulația hepatică în teritoriul hepatic situat în afara limitelor de rezecție (ficat restant) – lucru benefic atât pentru un ficat normal dar mai ales cirotic – Makuuchi şi colab. [34] au propus ocluzia vasculară numai a hemificatului tumoral, prin disecția hilară şi izolarea arterei hepatice şi a venei porte a hemificatului afectat. Această metodă, practicată anterior şi de Bismuth[5] [7] permite perioade de clampare de până la 30 de minute chiar şi pe un ficat patologic. Pentru că totuşi, la un ficat cirotic izolarea individuală portoarterială a ficatului tumoral poate fi hemoragică, se poate izola în bloc, „*extraglissonian*", pedicului portal aferent (drept sau stâng), fie printr-o coborâre clasică limitată a plăcii hilare sau sub ghidaj ecografic [37]. În cazul tumorilor centrale (Sg.4+Sg.5+Sg.8), care necesită două planuri verticale de rezecție de o parte şi de alta a planului intersecțional median (SPP, linia Rex), poate fi necesară izolarea separată sau în bloc („extraglissonian") a celor doi pediculi portali principali. Clamparea acestora se va face alternativ în funcție de „deschiderea" chirurgicală a fiecărui plan de rezecție.

C. EXCLUDEREA VASCULARĂ TOTALĂ HEPATICĂ (EVTH) (fig. 51.151 a–c)

În cazul unor tumori hepatice voluminoase sau a celor cu localizare posterioară în apropierea confluentului hepatocav – Huguet şi colab. [36] au propus asocierea manevrei Pringle cu un clampaj infra şi suprahepatic al VCI. Această metodă reduce drastic sângerarea în momentul transecțiunii parenchimului, dar are şi unele dezavantaje extrem de importante şi anume:

[5] Reamintim că, tehnica Bismuth de hemihepatectomie dreaptă presupune ca timp inițial, izolarea şi clamparea hilară a arterei hepatice şi a venei porte drepte.

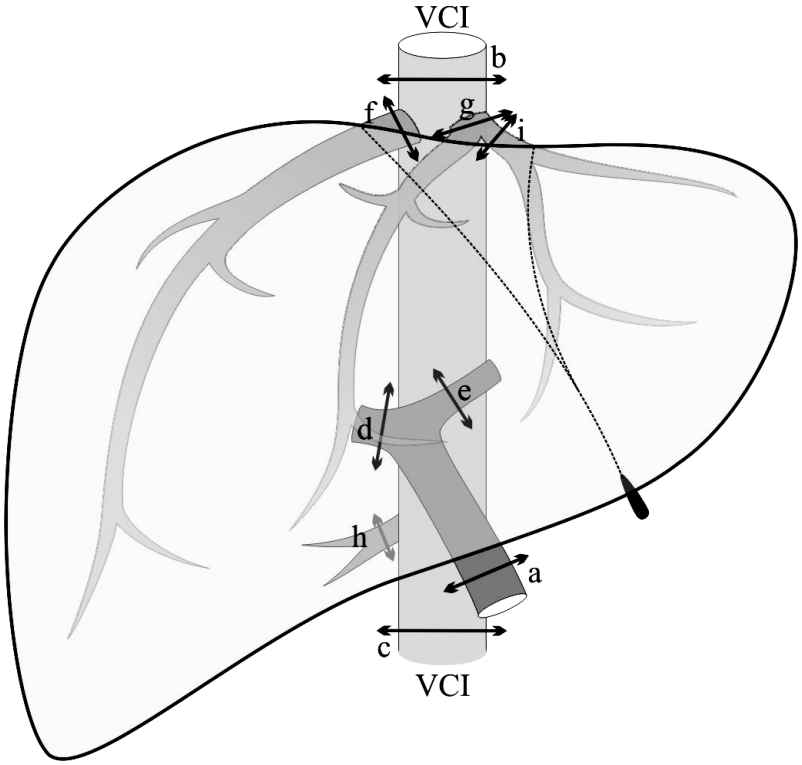


Figura 51.151. Modalităţi de întrerupere a circulaţiei aferente şi eventual eferente hepatice (explicaţie în text); Ligamentul hepatoduodenal este reprezentat numai de vena portă (VP).

– pe plan tehnic, pentru a fi eficientă, EVHT presupune o mobilizare largă a hemificatului drept, eliberând complet faţa anterioară a VCI retrohepatice prin secţionarea venelor supra-hepatice accesorii, a venei suprarenale principale drepte, a venelor frenice inferioare şi chiar a venelor lobului caudat [38].

– pe plan hemodinamic, întreruperea brutală a circulaţiei în sistemul cav inferior este greu tolerată de unii pacienţi şi este tradusă în principal prin instabilitate circulatorie, disfuncţie cardiopulmonară şi renală, în ciuda unei expansiuni volumice satisfăcătoare. Înainte de a începe timpul de transecţiune a parenchimului trebuie testată toleranţa hemodinamică a pacientului la această hipovolemie centrală majoră [35, 36, 38].

D. EVTH CU PĂSTRAREA CIRCULAŢIEI ÎN VCI (fig. 51.151a, f, g, i)

Această tehnică înlătură inconvenienţele precedentei metode (EVTH) păstrând fluxul sanguin în VCI prin asocierea la manevra Pringle a izolării VHD şi a trunchiului comun a VHM şi VHS şi a venei inferioare drepte dacă este prezentă. Această metodă selectivă, numai pentru ficat, poate fi utilizată atât continuu cât şi intermitent [38, 42]; mai mult, această tehnică poate fi aplicată parţial numai teritoriului care va fi rezecat. În această ultimă situaţie, metoda Pringle poate fi înlocuită cu o ocluzie vasculară a hemificatului afectat după tehnica Makuuchi sau „*extraglissonian*".

În funcţie de tipul de rezecţie şi de localizarea leziunii există mai multe asocieri de clampaj vascular şi anume:

– pentru hemihepatectomia dreaptă (HHD): Pringle sau ocluzia hemificatului drept + clampaj VHD şi a trunchiului VHM + VHS şi eventual interceptarea unei venei hepatice inferioare drepte; (fig. 51.150h) dacă VHM se drenează separat în VCI, aceasta poate fi clampată fără VHS;
– pentru hemihepatectomia stângă (HHS): Pringle + ocluzia trunchiului VHM + VHS sau numai a VHS, în situaţiile mai rare în care aceasta se varsă independent în VCI;

pentru Cherqui şi colab. [38], în aceste cazuri nu se va folosi clampajul selectiv al hemificatului stâng pentru că se va accentua sângerarea la nivelul planului intersecţional median (SPP) din hemificatul drept, a cărui irigaţie este intactă;

– pentru o secţionectomie (sectorectomie) posterioară dreaptă (Sg.6+Sg.7) se apelează la metoda Pringle (sau ocluzia hemificatului drept)+clampaj al VHD şi eventual a venei hepatice inferioare drepte (VHID);
– pentru o rezecţie hepatică centrală (Sg.4+Sg.5+Sg.8) care necesită două planuri de secţionare a parenchimului (atât pe hemificatul drept cât şi pe cel stâng), clampajul circulaţiei aferente şi eferente va alterna secvenţial.

E. MODALITĂŢI DE SCĂDERE A FLUXULUI SANGUIN ÎN VCI

Aşa cum am arătat, sângerarea la nivelul planului de transecţiune hepatică este dependentă atât de circulaţia aferentă hepatică cât şi de valorile presionale în sistemul cav (supra)hepatic. O presiune venoasă centrală (PVC) scăzută va duce retrograd, prin sistemul venos (supra)hepatic, la o sângerare redusă în planul de rezecţie (*backwash hemorrhage*). Majoritatea autorilor au constatat că menţinerea unei PVC la 2–5 cm H_2O este benefică în prevenirea sângerării la momentul disecţiei parenchimului hepatic [33, 41–43].

Această scădere presională se poate obţine, fie evitând o încărcare volemică, fie medicamentos (administrare de glicerintrinitrat etc.) [43]. În unele situaţii, simpla izolare şi clampare numai a porţiunii infrahepatice a VCI (alături de manevra Pringle) produce o scădere notabilă a PVC – deci şi a sângerării – în planul de rezecţie hepatică [11].

TRANSECŢIUNEA PARENCHIMULUI HEPATIC (TPH)

În cadrul efectuării oricărei rezecţii hepatice, etapa transecţiunii hepatice este dominată de reducerea pierderilor sanguine la nivelul tranşei hepatice, de obicei proporţională cu suprafaţa secţionată. Din acest motiv, această etapă este precedată de o întrerupere a circulaţiei aferente şi eventual eferente hepatice prin metodele descrise anterior, dintre care cele mai frecvente sunt manevra Pringle şi reducerea presiunii în VCI.

Datorită progreselor făcute în ultimele decenii, se poate afirma astăzi că transecţiunea parenchimului hepatic (TPH) – sursă clasică majoră de sângerare – se poate efectua cu o hemoragie minimă, existând în prezent multe statistici în care transfuzia peroperatorie este mult redusă sau lipseşte [27, 52, 53, 61]. Există o multitudine de instrumente electronice, unele foarte sofisticate [62], prin care se secţionează ţesutul hepatic. În fapt, există trei metode folosite de majoritatea chirurgilor:

O primă metodă, şi care este şi cea mai veche, folosită la început de chirurgii asiatici (Ton That Tung, Lin) constă în secţionarea digitală a ţesutului hepatic (digitoclazie, fingerfracture). Această manevră (şi nu tehnică!) practicată şi de noi în urmă cu 10–15 ani este grosolană şi uneori chiar brutală pentru ţesutul hepatic. Când foloseam digitoclazia, efectuam o hemihepatectomie dreaptă în 30 de minute şi perfectarea ulterioară a hemostaziei pe tranşa restantă dura 50–60 minute! Mai mult, în cazul tumorilor voluminoase sau al metastazelor hepatice (mai dure decât ţesutul hepatic) chirurgul se abate frecvent de la planul de rezecţie, apropiindu-se de tumoră, anulând astfel marginea de siguranţă oncologică. Din acest motiv, după Takayama şi colab., numai două metode au persistat în timp şi anume: utilizarea disectorului cu ultrasunete (CUSA) şi folosirea unei pense tip Pean sau Kelly (kellyclazie) [63]. De fapt, fundamentală este nu folosirea unor instrumente sofisticate, ci maniera de disecţie a ţesutului hepatic: o disecţie înceată cu o pensă care „muscă" din ţesutul hepatic cu paşi mici, utilizarea uneori a electrobisturiului şi a pensei bipolare (cu irigaţie sau nu), hemostaza vaselor mai mari de 2–3 mm cu fire 3.0 sau 4.0 reprezintă de fapt secretul unei sângerări minime a tranşei hepatice.

Toate aceste etape trebuie să se desfăşoare sub ghidaj ecografic, singurul care dirijează şi menţine un plan de disecţie şi rezecţie corect, la distanţa oncologică de tumoră. În raport cu pierderile sanguine, cele două metode (CUSA şi Kellyclazia) sunt echivalente, fundamentală fiind, aşa cum am arătat, maniera de secţionare a ţesutului hepatic.

Studiul relativ recent a lui Takayama şi colab., în care au comparat eficienţa acestor două metode urmărind mai mulţi parametri (timpul de transecţionare, cantitatea de sângerare) nu a arătat o superioritate a CUSA faţă de utilizarea pensei Kelly; [63] mai important este faptul că planul de disecţie hepatică – după aceşti autori – s-a apropiat mai frecvent de tumoră (margini pozitive oncologic) în utilizarea CUSA decât în cazurile în care au utilizat banala pensă Kelly. Aceste rezultate au fost confirmate, în bună parte, de studiul recent prospectiv şi randomizat pe 100 de cazuri al lui Clavien şi colab. [40].

Respectând regulile unei disecţii hepatice minuţioase se poate renunţa în multe situaţii la metoda Pringle, aşa cum se procedează în rezecţia hepatică pentru transplant de la donatorul viu dar, subliniem faptul că o clampare este întotdeauna mai bună decât o sângerare intempestivă.

REZECŢIA HEPATICĂ ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

În cazul carcinomului hepatocelular (CHC) rezecţia hepatică trebuie să se adapteze la maniera particulară de extensie intrahepatică a acestui neoplasm. Astfel, tumora primară invadează iniţial ramurile portale, celulele neoplazice fiind dirijate spre periferie pe calea circulaţiei portale formând ulterior trombi tumorali microscopici ce vor constitui nodulii peritumorali (*daughter nodulus*). Din aceşti trombuşi peritumorali se poate produce ulterior o diseminare secundară tot pe cale portală [21].

Pe lângă această diseminare portală iniţial centrifugă, există şi o diseminare centripetă (spre hil) prin trombuşi tumorali macroscopici care dacă afectează un ram portal important se poate ajunge până la nivelul hilului hepatic, situaţie în care este afectată o zonă extinsă portală [21].

Autorii japonezi [11] au introdus noţiunea de unitate hepatică conică – UCH (*cone unit*) pentru a sublinia faptul că această diseminare neoplazică hepatică se face după un model (*pattern*) de aspect conic în care, baza implicării neoplazice este la periferie, iar vârful este axat iniţial pe ramul portal al unui PG terţiar (segmentar) putând ulterior ajunge la un PG secundar (secţional). UCH este practic cel mai mic teritoriu hepatic care se poate rezeca anatomic (reglat), fiind deservit de un PG terţiar. Deoarece numărul PG terţiari este variabil individual la nivel segmentar, distribuţia acestora nu este constantă. Astfel, un segment Couinaud poate fi constituit din 5–6 PG terţiari, deci din 5–6 UCH [11].

În cazul CHC ce depăşesc 5 cm ca mărime, rezecţiile hepatice reglate sunt astăzi bine codificate. Adevărată problemă se pune în cazul în care CHC este de dimensiuni mai mici ($\leq$ 5 cm), unde este necesară o rezecţie hepatică minoră (mono sau bisegmentectomie), care trebuie să fie anatomică – pentru a ridica teritoriul sau teritoriile conice afectate – şi unde se pune problema şi a prezervării la maxim a parenchimului hepatic (ciroză) [64].

Pentru a pune în evidenţă PG terţiari implicaţi în procesul tumoral – care sunt în general intrahepatici – există două metode şi anume:

- fie injectarea sub ghidaj ecografic a unui colorant în ramul portal al PG terţiar afectat şi colorarea teritoriului hepatic conic ce va fi ulterior rezecat, aşa cum procedează Makuuchi şi colab. [64];
- fie disecţia pe cale hilară, extraglissoniană – prin una din tehnicile menţionate anterior – a PG secţionali (sectoriali) şi apoi a celor segmentari (terţiari) care vor fi iniţial clampaţi punând în evidenţă prin ischemie teritoriul hepatic afectat (unul sau mai multe UHC) [8, 11].

REZECŢIA HEPATICĂ ÎN CANCERUL DE VEZICULĂ BILIARĂ

Cancerul de veziculă biliară este o afecţiune cu letalitate crescută datorită evoluţiei lente şi asimptomatice a acestui tip de neoplasm care, prin extindere, invadează ficatul, uneori vena portă, artera hepatică, făcând tratamentul chirurgical curativ aproape imposibil [65].

Un diagnostic corect preoperator este posibil numai în jumătate din cazuri, iar operaţia radicală este posibilă numai la 21% din pacienţi [65].

Pentru că invazia neoplazică parietală veziculară este corelată direct cu prognosticul, metodele terapeutice trebuie să fie diferite în funcţie de stadiul afecţiunii. O supravieţuire la 5 ani este de 100% din cazuri, când invazia este localizată numai la mucoasă (std I, pT1a) şi scade drastic, la 17% când este afectată şi seroasă [66].

În cazul acestei afecţiuni, rezecţia hepatică este prezentă atât sub forma rezecţiilor hepatice atipice (nonanatomice), cât şi a celor reglate (anatomice).

Astfel, pentru stadiul II, colecistectomia extinsă radicală – operaţia standard a autorilor japonezi – are asociată colecistectomiei, o rezecţie hepatică atipică a patului vezicular, rezecţia căii biliare principale (CBP) suprapancreatice şi o limfadenectomie a ganglionilor regionali (cistic, pericoledocieni, retroportali, pancreaticoduodenali posterosuperiori şi celiaci drepţi) [67]. Invazia hepatică este, fie directă, fie sub forma metastazelor hepatice.

Din ce în ce mai des, pentru acest stadiu II (invazia ţesutului conjunctiv perimuscular), dar şi pentru stadiul III (invazie hepatică < 2 cm), se practică rezecţia Sg.4b+Sg.5, la care se adaugă, pe lângă colecistectomie, rezecţie CBP, limfadenectomie regională şi chiar a ganglionilor paraaortici, a trunchiul celiac şi a arterei mezenterice superioare [68].

Întinderea unei rezecţii hepatice care poate merge până la o trisecţionectomie (trisectorectomie) dreaptă este dependentă de gradul de invazie hepatică, dar trebuie legată şi de gradul de afectare a ligamentului hepatoduodenal, asupra căruia a insistat Kaneoka şi colab. [68]. Această invazie neoplazică a ligamentului hepatoduodenal are două componente: invazia ganglionară (*lymph node involvement*, LNI) şi infiltrarea neoplazică (directă, limfatică, venoasă, perineurală) a CBP (bile duct infiltration, BDI). Mai multe studii recente au arătat un beneficiu real, în unele situaţii în care, o rezecţie hepatică extinsă dreaptă (trisecţionectomie) a fost asociată cu o duodenopancreatectomie cefalică care înlătură astfel şi ganglionii pericoledocieni şi peripancreatici [68].

Deşi, această hepatoduodenopancreatectomie poate constitui uneori strategia optimă pentru cancerul vezicular avansat [68], beneficiile chirurgicale sunt obţinute, în special, numai în cazurile de afectare ganglionară a ligamentului hepatoduodenal (LNH), cu invazia negativă a CBP (BDI) [68].

Invazia ganglionilor paraaortici este o contraindicaţie pentru o rezecţie curativă şi din acest motiv este licită o biopsie extemporanee a acestor ganglioni înaintea unor astfel de rezecţii extinse [68].

REZECŢIA HEPATICĂ ÎN CANCERUL CĂII BILIARE PRINCIPALE PROXIMALE (KLATSKIN)

Cancerul căii biliare principale proximale (hilar) rămâne în continuare o problemă dificilă, atât de diagnostic şi stadializare, cât şi de tratament.

Rezecţia hepatică în aceste situaţii ocupă un loc central, fiind în prezent singura care poate da supravieţuiri care ajung la 5 ani, la 40% din bolnavi [69]. Utilizarea rezecţiei hepatice se face în cadrul unei strategii care implică în preoperator – majoritatea pacienţilor fiind icterici – un drenaj biliar percutan sau retrograd endoscopic şi în multe situaţii o EVPD [69, 70].

Trebuie subliniat că, în cancerul hilar există o dificultate uneori majoră în a preciza exact extensia proximală tumorală, atât în preoperator, cât şi intraoperator [70]. Colangiografia peroperatorie nu poate aprecia precis extensia longitudinală care este uneori superficială (submucoasă) la nivel proximal; la aceasta se adaugă şi prezenţa unor leziuni neoplazice la distanţă de tumora primară (*skip lesion*). Aceste două argumente sunt în favoarea unor rezecţii hepatice uneori extinse [70, 71].

Rezecţia hepatică este diferită în cancerul hilar faţă de cea utilizată pentru CHC sau metastaze hepatice, în privinta atitudinii faţă de căile biliare [71]. Dacă, în cazul unei rezecţii hepatice pentru CHC aceasta are în vedere, în primul rând, protejarea sistemul biliar restant, în cancerul hilar, extensia secţiunii biliare este mult mai largă în raport cu rezecţia hepatică, ţinând seamă de faptul că aceste tumori biliare nasc şi se extind de-a

lungul sistemului biliar intramural sau superficial (submucos) [70, 71].

Există încă unele controverse între autori legate de asocierea rezecției hepatice la o rezecție de CBP şi anume:

- folosirea rezecției hepatice extinse sau nu în cazurile de cancer hilar tip I, II, în clasificarea Bismuth-Corlette;
- tipul de hemihepatectomie indicată (dreaptă, stângă);
- rezecția sistematică sau nu a lobului caudat.

Pentru unii autori, în cancerul hilar în stadiul I Bismuth-Corlette este suficientă o rezecție locală biliară sau o segmentectomie hepatică asociată rezecției de CBP. Pentru Kawasaki *et al*. [70], datorită dificultăților anterior enumerate în privința evaluării întinderii neoplazice, indiferent de stadiul clasificării Bismuth-Corlette (I–IV) este indicată aşa-numita operatie curativă standard care cuprinde: o hemihepatectomie stângă sau dreaptă extinsă cu rezecția lobului caudat şi a CBP, limfadenectomie a ligamentului hepatoduodenal şi a țesutului conjuctiv satelit, a ganglionilor retroduodenopancreatici superiori şi în jurul arterei hepatice comune. Decizia de efectuare a rezecției hepatice drepte sau stângi se face în funcție de localizarea predominantă a leziunii (evaluată ecografic, CT, colangio).

În cazul în care extinderea lezională este similară pe canalul hepatic drept şi stâng (CHD, CHS), hemihepatectomia dreaptă este de preferat în obținerea unor margini negative (oncologice) la linia de rezecție datorită unor considerente, în primul rând, anatomice [70] şi anume:

- CHS având un traiect hepatic mai lung (3–4 cm) față de CHD permite o rezecție mai extinsă a acestuia;
- Artera hepatică dreaptă (AHD) trece proximal posterior de CBP şi este relativ frecvent invadată neoplazic, în timp ce artera hepatică stângă (AHS) nu are o relație strânsă cu CBP;
- Rezecția lobului caudat – care trebuie efectuată sistematic – este mai uşor de efectuat cu o rezecție hepatica dreaptă;
- În situațiile în care este necesară o rezecție portală, reconstrucția cu vena portă stângă este mai uşoară datorită traiectului hilar mai lung a acesteia.

În situațiile de cancer hilar avansat, cu extensie totală la sistemul biliar drept şi cel stâng până aproape de şanțul ombilical, autorii japonezi au practicat aşa numita trisecționectomie dreaptă „anatomică" în care a fost înlăturat sistemul biliar hepatic până la stânga şanțului ombilical – după disecția elementelor anatomice ale plăcii ombilicale – acolo unde se formează canalul biliar lateral stâng ce drenează Sg.2 şi Sg.3 [71].

În fine, rezecția hepatică asociată cu rezecția CBP se poate însoți şi de o duodenopancreatectomie cefalică dacă, limita distală a extensiei neoplazice este în coledocul distal sau sunt invadați ganglionii peripancreatici [70].

REZECȚIA HEPATICĂ ÎN METASTAZELE HEPATICE DE ORIGINE RECTOCOLONICĂ

În cazul metastazelor hepatice de origine rectocolonică, rezecția hepatică este singura care are un potențial curativ, asigurând o supraviețuire la 5 ani între 20–54% [50, 59, 76–82]. Aproximativ 10– 30% din pacienții care sunt supuşi unei laparotomii inițiale pentru o leziune malignă colonorectală prezintă asociat şi depozite tumorale hepatice (metastaze sincrone) [59, 78, 79]. Utilizarea unor metode imagistice moderne depistează aceste leziuni hepatice sincrone în aproape 48% din cazuri, în studiul lui Tanaka [72]. Rata de rezecabilitate hepatică este, în aceste cazuri, de metastaze hepatice cu origine colonorectală, în jur de 19–20% [59].

Complicație evolutivă a adenocarcinomului colonorectal, metastazele hepatice din această categorie au un prognostic total diferit față de restul metastazelor hepatice. Aceasta este datorată modului particular de diseminare hepatică (*pattern* specific) care se face de la leziunea colonorectală primară prioritar pe cale hematogenă (portală) spre ficat, urmând ca ulterior, pe cale limfatică (periportal, periarterial) să se producă afectarea ganglionilor pediculari, celiaci etc. [83, 84]. Astfel, metastazarea ganglionară este secundară

metastazelor hepatice şi nu invers, ca în restul metastazelor hepatice ale altor neoplasme digestive (conceptul de metastază din metastază) [83].

Diseminarea inițială hepatică fiind deci prioritar hematogenă, localizarea bolii poate fi la început bipolară (colon sau rect şi ficat), rezecția putând fi în aceste cazuri curativă [83, 84].

Indicația chirurgicală a devenit din ce în ce mai largă pentru aceste categorii de metastaze hepatice, mai ales în urma apariției EVPD, a asocierii cu criodistrucția sau ablația cu radiofrecvență şi a unei chimioterapii eficiente [85, 86]. În privința rezecției hepatice, aceasta poate fi variabilă ca întindere fiind licite, atât rezecțiile nonanatomice (metastazectomii), cât şi cele anatomice (uneori chiar şi combinarea lor). De fapt, alegerea tipului de rezecție hepatică ține, în primul rând, seamă, de respectarea unei limite de „siguranță" peritumorală, variabilă după autori (≤ 1cm) şi în al doilea rând, de calitatea şi cantitatea țesutului hepatic restant; vârsta, sexul, numărul metastazelor ca şi volumul acestora sunt parametri secundari.

Rezecția hepatică se însoțeşte în aceste cazuri – pentru unii autori – aproape sistematic şi de o limfadenectomie a ganglionilor pediculari, retroduodenopancreatici şi ai trunchiului celiac, care se efectuează după hepatectomie pentru a prezerva elementele vasculare în timpul clampajului tip Pringle [59, 84].

La ora actuală s-au dezvoltat noi strategii chirurgicale, cu scopul de a creşte proporția pacienților ce pot beneficia de o rezecție hepatică cu viză curativă. Rezecția hepatică devine numai o componentă – în cazul unui tratament multimodal – alături de distrucția tumorală prin radiofrecvență sau citostatice, EVPD şi chimioterapie neoadjuvantă.

După Weber şi colab. [59], rolul rezecției hepatice, ca şi momentul în care aceasta intervine, trebuie discutat în funcție de patru categorii de bolnavi şi anume:

a. Pacienți cu metastază unică, voluminoasă, a cărei rezecție lasă un ficat restant redus funcțional;
b. Pacienți cu metastaze bilobare;
c. Pacienți cu tumoră primitivă colonorectală şi metastaze sincrone;
d. Pacienți cu recidivă hepatică după rezecție inițială.

Primele două categorii de pacienți (a şi b) constituiau până recent o contraindicație pentru o rezecție hepatică. În prezent, o parte dintre aceşti bolnavi considerați inițial nerezecabili pot deveni perfect rezecabili printr-o abordare multidisciplinară a acestora (chirurg, oncolog, hepatogastroenterolog şi radiolog intervenționist).

Astfel, în cazul unei tumori unice voluminoase, care în urma unei rezecții hepatice ar lăsa un ficat restant insuficient funcțional, există două atitudini:

– fie administrarea inițială a unei chimioterapii neoadjuvante (5FU + acid folic + oxaliplatin), urmând ca după regresia tumorală să se practice rezecția tumorală [85];
– fie efectuarea inițială a unei EVPD pentru obținerea unei hipertrofii compensatorii a ficatului contralateral netumoral, urmând ca după evaluarea volumetrică (CT–3 D) la 5–6 săptămâni să fie efectuată rezecția hepatică extinsă.

De reținut că, în urma EVPD se poate produce uneori o creştere de volum rapidă a unor depozite neoplazice nedecelabile (anterior) în viitorul ficat restant, astfel încât o parte din pacienți posibil rezecabili înainte de EVPD să nu mai beneficieze de rezecție.

Pentru pacienții cu metastaze bilobare (b) s-au propus mai multe strategii:

1. efectuarea unei rezecții hepatice „în doi timpi" care include şi o EVPD.

În primul timp (T1) se practică rezecția atipică a metastazelor în viitorul ficat restant (secțiunea laterală stângă, lob stâng clasic), dacă acestea nu depăşesc ca număr 3 sau maxim 5 metastaze [73, 87]. Postoperator se practică EVPD, iar ulterior, în al doilea timp (T2) se execută hemihepatectomia dreaptă extinsă la Sg.4.

Pentru Jaeck şi colab. [73], nivelul supraviețuirii pe un lot mic de pacienți supuşi unei astfel de strategii a fost similar cu al bonavilor rezecați într-un singur timp.

2. efectuarea unei rezecții hepatice „în doi timpi", care constă inițial (T1) în încercarea de a îndepărta prin metastazectomie cât mai multe leziuni neoplazice, urmând ca postoperator pacientul să fie supus unei chimioterapii, iar ulterior (T2) să fie îndepărtate operator metastazele restante.

În această strategie, metastazele hepatice cele mai voluminoase sunt rezecate (anatomic sau neanatomic), iar metastazele mai mici din viitorul ficat restant pot fi distruse prin crioablație sau radiofrecventă; condiția în aceste cazuri este ca metastazele să fie totuşi grupate la nivelul hemificatului drept, iar rezecțiile să lase pe loc minimum 30 % din parenchimul funcțional.

O problemă mult dezbătută în trecut a fost generată de atitudinea față de cazurile în care leziunea neoplazică primară colonorectală era însoțită de metastaze hepatice (sincrone). Deşi există argumente pro sau contra pentru rezecția simultană sau etapizată a celor două localizări, trebuie să arătăm că tot mai mulți autori sunt pentru o intervenție unică care să rezolve ambele afecțiuni (eventual leziunea colonică se rezolvă în aceeaşi şedință, laparoscopic) [74, 80–82]. Aceste situații trebuie însă evaluate individual, pentru că, una este ca pacientul să prezinte o leziune colonică dreaptă şi una sau două metastaze în hemificatul drept (care se rezolvă prin aceeaşi incizie subcostală dreaptă) şi cu totul alta este situația în care există o leziune neoplazică rectală asociată cu metastaze bilobare!

Pentru situațiile în care leziunea colonorectală primară este asociată cu metastaze hepatice bilobare, Belghiti şi colab. [88] au propus o nouă operație care constă într-o rezecție hepatică în „doi timpi" asociată cu o ligatură de venă portă dreaptă. Astfel, în primul timp (T1) se practică rezecția intestinală şi prin metastazectomii se ridică numai leziunile situate la nivelul hemificatului stâng (nu mai mult de 5 metastaze). Tot acum, se practică şi ligatura de VPD pentru a induce hipertrofia în hemificatul stâng şi atrofia celui drept, tumoral. Această atitudine este logică pentru că, o EVPD postoperatorie ar duce la mărirea de volum a unor metastaze eventual infraclinice din hemificatul stâng (neembolizat) făcând intervenția ulterioară uneori inoperantă (30%).

În etapa a doua, după 4–8 săptămâni, autorii practică o hemi-hepatectomie dreaptă simplă sau extinsă.

În fine, pentru a încheia acest capitol, trebuie să arătăm că există unele cazuri de recidivă metastatică hepatică care, dacă sunt izolate sau chiar asociate cu o recidivă extrahepatică rezecabilă, este posibilă o nouă rezecție hepatică cu îndepărtarea şi a leziunii extrahepatice, rezultatele clinice fiind încurajatoare.

REZECȚIA HEPATICĂ LAPAROSCOPICĂ

După aproape zece ani de experiență şi de dezvoltare a unui veritabil instrumentar hepatic laparoscopic, chirurgia hepatică pe cale laparoscopică a devenit sigură şi fezabilă [89–91].

Teama de sângerare intraoperatorie a fost depăşită astăzi în chirurgia hepatică laparoscopică. De la practicarea unor hepatectomii minore pe această cale, în special pentru leziuni benigne şi superficiale, există astăzi autori care practică aproape toate tipurile de rezecții hepatice majore, inclusiv pentru CHC. Astfel, în statistica lui Vibert *et al.* [91] pe 113 cazuri din care majoritatea leziuni maligne, 43% din pacienți au beneficiat de o hepatectomie majoră (≥ 3 segmente Couinaud) pe cale laparoscopică, cu o mortalitate de 1%.

Un avantaj al rezecțiilor hepatice laparoscopice – față de cele clasice – este vizibilitatea aproape perfectă a structurilor vasculare profunde, în special a venelor retrohepatice şi (supra) hepatice [90]. Indicațiile de efectuare a unei rezecții hepatice laparoscopice sunt aceleaşi ca în chirurgia „deschisă", dar pacienții cu o funcție hepatică alterată se pare că tolerează mai bine o intervenție laparoscopică [90].

Pentru localizările tumorale în Sg.7, Sg.8, Sg.4a s-a propus chiar efectuarea rezecției hepatice pe cale toracoscopică [90].

BIBLIOGRAFIE

1. Launois B. Hepatic resection, Current practice in surgery 1989: 1, 92 – 95.
2. Linder RM, Cady B. Hepatic resection. Surg Clin North Am. 1980 Apr. 60 (2): 349-67.
3. Malt R. Surgery of Hepatic Neoplasm. New Engl. J. Med. 1985, 313: 1591-6.
4. Mizumoto R, Noguchi T. Extended left hemihepatectomy with caudate lobectomy. In Lygidakis N J and Makuuchi M. Pitfalls and complications in the diagnosis and management of hepatobiliary and pancreatic diseases. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 1993: 117-123.

5. Strasberg SM. The terminology of liver anatomy and liver resections: coming to grips with hepatic Babel. J Am Coll Surg 1997; 184: 413–34.
6. Strasberg S M, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden J O, LAu W-Y, Makuuchi M, Strong R W. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. HPB 2000; 2 (3): 333-39.
7. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg, 1982; 6: 3-9.
8. Câmpeanu I. Rezecțiile hepatice extraglissoniene. În: Chirurgia ficatului (sub redactia Popescu I.) Editura Universitară "Carol Davila" Bucuresti, 2004; 663-741.
9. Couinaud C. Surgical anatomy of the liver revisited. Ed. Maugein & Cie (Paris), 1989.
10. Takasaki K. Glissonean Pedicle Transection Method for Hepatic Resection: a new concept of liver segmentation. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 1998; 5 (3): 286-91.
11. Takasaki K. Glissonean Pedicle Transection Method for Hepatic Resection, Springer 2007.
12. Kogure K, Kuwano H, Fujimaki N, Ishikawa H, Takada K. Reproposal for Hjortsjo's Segmental Anatomy on the Anterior Segment in Human Liver. Arch Surg. 2002 Oct; 137 (10): 1118-24.
13. Kanemura E, Togo S, Shizawa R, Tanaka K, Shimada H. Subdivision of Liver Anterior Segment into Two Units According to Hepatic Venous Drainage. Hepatogastroenterology. 2000 Jul-Aug; 47 (34): 1056-9.
14. Cho A, Okazumi S, Takayama W, *et al*. Anatomy of the Right Anterosuperior Area (Segment 8) of the Liver: Evaluation with Helical CT During Arterial Portography. Radiology 2000; 214: 491-495.
15. Cho A, Okazumi S, Miyazawa Y, Makino H, Miura F, Ohira G, Yoshinaga Y, Tohma T, Kudo H, Matsubara K, Ryu M, Ochiai T. Limited Resection Based on Reclassification of Segment 8 of the Liver. Hepatogastroenterology. 2004 Mar-Apr; 51 (56): 575-6.
16. Cho A, Okazumi S, Miyazawa Y, Makino H, Miura F, Chiba S, Tohma T, Kudo H, Matsubara K, Ryu M, Ochiai T. Limited Resection of the Right Hemiliver Based on Reclassification of the Right Anterior Segment of the Liver. Hepatogastroenterology. 2004 May-Jun; 51 (57): 820-1.
17. Cho A, Okazumi S, Makino H, Miura F, Ohira G, Yoshinaga Y, Toma T, Kudo H, Matsubara K, Ryu M, Ochiai T. Relation between Hepatic and Portal Veins in the Right Paramedian Sector: Proposal for Anatomical Reclassification of the Liver. World J Surg. 2004 Jan; 28 (1): 8-12. Epub 2003 Dec 4.
18. Cho A, Okazumi S, Makino H, Miura F, Shuto K, Mochiduki R, Tohma T, Kudo H, Matsubara K, Gunji H, Yamamoto H, Ryu M, Ochiai T. Anterior Fissure of the Right Liver--the Third Door of the Liver. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004;11 (6):390-6.
19. Cho A, Okazumi S, Miyazawa Y, Makino H, Miura F, Ohira G, Yoshinaga Y, Tohma T, Kudo H, Matsubara K, Ryu M, Ochiai T. Proposal for a Reclassification of Liver based Anatomy on Portal Ramifications. Am J Surg. 2005 Feb; 189 (2): 195-9.
20. Hjortsjo CH. The Topography of the Intrahepatic Duct Systems. Acta Anat (Basel). 1951; 11 (4): 599-615.
21. Kawasaki S, Makuuchi M. Intraoperative Ultrasound and other Techniques. In: Kawasaki S, Makuuchi M. Novel Regional Therapies for Liver Tumors. R.G. Landes Company, Austin, Texas, USA. 1995 Springer-Verlag, Heidelberg, Germany: 99-122.
22. Baer HU, Dennison AR, Maddern GJ, Blumgart LH. Subtotal Hepatectomy: a New Procedure based on the Inferior Right Hepatic Vein. Br J Surg 1991; 78:1221–2.
23. Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H, Matsunami H, Takayama T. Evaluation of Hepatic Venous Congestion: Proposed Indication Criteria for Hepatic Vein Reconstruction. Ann Surg. 2002 Aug; 236 (2): 241-7.
24. Lang H, Radtke A, Liu C, Fruhauf NR, Peitgen HO, Broelsch CE. Extended Left Hepatectomy–Modified Operation Planning Based on Three-Dimensional Visualization of Liver Anatomy. Langenbecks Arch Surg. 2004 Aug; 389 (4): 306-10. Epub 2003 Dec 24.
25. Belghiti J, Ogata S. Assessment of Hepatic Reserve for the Indication of Hepatic Resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005; 12 (1): 1-3.
26. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of Hepatic Reserve for Indication of Hepatic Resection: Decision Tree Incorporating Indocyanine Green Test. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005; 12 (1): 16-22.
27. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Toward Zero Hospital Deaths. Ann Surg. 1999 Mar; 229 (3):322-30.
28. Farges O, Denys A. [Portal Vein Embolization Prior to Hepatectomy. Techniques, indications and results] Ann Chir. 2001 Nov; 126 (9): 836-44. Review. French.
29. Uesaka K, Nimura Y, Nagino M. Changes in Hepatic Lobar Function after Right Portal Vein Embolization. An Appraisal by Biliary Indocyanine Green Excretion. Ann Surg. 1996 Jan; 223 (1): 77-83.
30. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential Arterial and Portal Vein Embolizations before Right Hepatectomy in Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. Br J Surg. 2006 Sep; 93 (9): 1091-8.
31. Komori K, Nagino M, Nimura Y. Hepatocyte Morphology and Kinetics after Portal Vein Embolization. Br J Surg. 2006 Jun; 93 (6): 745-51.
32. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central Venous Pressure and its Effect on Blood Loss during Liver Resection. Br J Surg. 1998 Aug; 85 (8): 1058-60.
33. MacKenzie S, Dixon E, Bathe O, Sutherland F. Intermittent Hepatic Vein--total Vascular Exclusion during Liver Resection: Anatomic and Clinical Studies. J Gastrointest Surg. 2005 May-Jun; 9 (5): 658-66.
34. Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of Hemihepatic Vascular Occlusion during Resection of the Liver. Surg Gynecol Obstet. 1987 Feb; 164 (2): 155-8.
35. Chevallier J M, Delva E, Frileux P, Nordlinger B, Parc R, Huguet C, Hannoun L. [Hepatectomy with Total Vascular Exclusion. Anatomical Principles based on 64 Dissections] Ann Chir. 1990; 44 (6): 444-51.

36. Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM, Jobard J, Gramaglia M, Lasserre M. Liver Ischemia for Hepatic Resection: where is the Limit? Surgery. 1992 Mar; 111 (3): 251-9.
37. Yanaga K, Matsumata T, Nishizaki T, Shimada M, Sugimachi K. Alternate Hemihepatic Vascular Control Technique for Hepatic Resection. Am J Surg. 1993 Mar; 165 (3): 365-6.
38. Cherqui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, Fagniez PL. Hepatic Vascular Exclusion with Preservation of the Caval Flow for Liver Resections. Ann Surg. 1999 Jul; 230 (1): 24-30.
39. Torzilli G, Makuuchi M, Midorikawa Y, Sano K, Inoue K, Takayama T, Kubota K. Liver Resection without Total Vascular Exclusion: Hazardous or Beneficial? An Analysis of our Experience. Ann Surg. 2001 Feb; 233 (2): 167-75.
40. Clavien PA, Selzner M, Rüdiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W. A Prospective Randomized Study in 100 Consecutive Patients undergoing Major Liver Resection with Versus without Ischemic Preconditioning. Ann Surg. 2003 Dec; 238 (6): 843-50; discussion 851-2.
41. Otsubo T, Takasaki K, Yamamoto M, Katsuragawa H, Katagiri S, Yoshitoshi K, Hamano M, Ariizumi S, Kotera Y. Bleeding during Hepatectomy can be reduced by Clamping the Inferior Vena Cava below the Liver. Surgery. 2004 Jan; 135 (1): 67-73.
42. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The Role of Central Venous Pressure and Type of Vascular Control in Blood Loss during Major Liver Resections. Am J Surg. 2004 Mar; 187 (3): 398-402.
43. Esaki M, Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Takahashi Y, Wakai K, Kosuge T. Randomized Clinical Trial of Hepatectomy using Intermittent Pedicle Occlusion with Ischaemic Intervals of 15 Versus 30 minutes. Br J Surg. 2006 Aug; 93 (8): 944-51.
44. Kim YI, Ishii T, Aramaki M, Nakashima K, Yoshida T, Kobayashi M. The Pringle Maneuver Induces only partial Ischemia of the Liver. Hepatogastroenterology. 1995 Apr; 42 (2): 169-71.
45. Wu CC, Hwang CR, Liu TJ, P'eng FK. Effects and Limitations of Prolonged Intermittent Ischaemia for Hepatic Resection of the Cirrhotic Liver. Br J Surg. 1996 Jan; 83 (1): 121-4.
46. Tatsuma T, Kim YI, Kai T, Ishii T, Akizuki S, Takayama F, Egashira T, Kobayashi M. Importance of Hepatovenous Back-perfusion for Maintenance of Liver Viability during the Pringle Manoeuvre. Br J Surg. 1995 Aug; 82 (8): 1071-5.
47. Ezaki T, Kanematsu T, Matsumata T, Shirakusa T, Sugimachi K. Hemihepatic Vascular Occlusion using Intraoperative Ultrasonography: a Simple Technique. Br J Surg. 1992 Aug; 79 (8): 810.
48. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Massucco P, Ribero D, Polastri R. Randomized Clinical Trial of Liver Resection with and without Hepatic Pedicle Clamping. Br J Surg. 2006 Jun; 93 (6): 685-9.
49. van der Bilt JD, Kranenburg O, Verheem A, van Hillegersberg R, Borel Rinkes IH. Selective Portal Clamping to minimize Hepatic Ischaemia-Reperfusion Damage and Avoid Accelerated outgrowth of Experimental Colorectal Liver Metastases. Br J Surg. 2006 Aug; 93 (8): 1015-22.
50. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors Influencing Survival of Patients undergoing Hepatectomy for Colorectal Metastases. Br J Surg. 1999 Mar; 86 (3): 332-7.
51. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. Influence of Transfusions on Perioperative and Long-Term outcome in Patients following Hepatic Resection for Colorectal Metastases. Ann Surg. 2003 Jun; 237 (6): 860-9.
52. Jamieson GG, Corbel L, Campion JP, Launois B. Major Liver Resection without a Blood Transfusion: is it a Realistic Objective? Surgery. 1992 Jul; 112 (1): 32-6.
53. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kubota K, Zucchi A. No-mortality Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients: is there a Way? A Prospective Analysis of our Approach. Arch Surg. 1999 Sep; 134 (9): 984-92.
54. Shimada M, Matsumata T, Taketomi A, Shirabe K, Yamamoto K, Itasaka H, Sugimachi K. A new Approach for Liver Surgery. Transdiaphragmatic Hepatectomy for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma. Arch Surg. 1995 Feb; 130 (2): 157-60.
55. Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, Aomatsu Y, Yoshimura A, Taki J, Kin T, Yagura K, Ohashi K, Nakano H. Transthoracic Transdiaphragmatic Approach for Hepatectomy of Couinaud's Segments VII and VIII. World J Surg. 1997 Jan; 21 (1): 86-90.
56. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging Maneuver: a Safe Approach to Right Hepatectomy without Liver Mobilization. J Am Coll Surg. 2001 Jul; 193 (1): 109-11.
57. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL. Anterior Approach for difficult major Right Hepatectomy. World J Surg. 1996 Mar-Apr; 20 (3): 314-7.
58. Wu ZQ, Fan J, Qiu SJ, Zhou J, Ma ZC, Zhou XD, Tang ZY. An Approach for difficult Hepatectomy–retrograde Hepatectomy in 29 Patients with Liver malignant Tumor. Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr; 46 (26): 1140-4.
59. Weber J.C., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Jaeck D.: T raitments chirurgicaux des metassases hépatiques. Encycl. Méd. Chir. (Paris) 2002; 40-784.
60. Imamura H, Takayama T, Sugawara Y, Kokudo N, Aoki T, Kaneko J, Matsuyama Y, Sano K, Maema A, Makuuchi M. Pringle's Manoeuvre in living Donors. Lancet. 2002 Dec 21-28; 360 (9350): 2049-50.
61. Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL, Jovine E, Gallucci A, Gruttadauria S, Frena A, Morganti M, Ercolani G, Masetti M, *et al*. Liver Resection without Blood Transfusion. Br J Surg. 1995 Aug; 82 (8): 1105-10.

62. Popescu I. Rezecţia hepatică. În: Chirurgia ficatului (sub redacţia Popescu I.) Editura Universitară "Carol Davila" Bucureşti, 2004; 537-656.
63. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, Ijichi M, Hasegawa K. Randomized Comparison of Ultrasonic vs Clamp Transection of the Liver. Arch Surg. 2001 Aug; 136 (8): 922-8.
64. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided Subsegmentectomy. Surg Gynecol. Obstet 1985; 161: 346–350.
65. Cubertafond P, Mathonnet M, Gainant A, Launois B. Radical Surgery for Gallbladder Cancer. Results of the French Surgical Association Survey. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun; 46 (27): 1567-71.
66. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Endo K. Diagnostic Capability and Rational Resectional Surgery for early Gallbladder Cancer. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun; 46 (27): 1557-60.
67. Kurokawa T, Nonami T, Nakao A, Okuda N, Harada A, Takagi H. The Role of extended Radical Procedures in advanced Gallbladder Cancer. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun; 46 (27): 1561-6.
68. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Harada T, Suzuki M. Hepatoduodenal Ligament Invasion by Gallbladder Carcinoma: Histologic Patterns and Surgical Recommendation. World J Surg. 2003 Mar; 27 (3): 260-5. Epub 2003 Feb 27.
69. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term Outcome of Extended Hemihepatectomy for Hilar Bile Duct Cancer with no Mortality and high Survival Rate. Ann Surg. 2003 Jul; 238 (1): 73-83.
70. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of Surgical Resection for Patients with Hilar Bile Duct Cancer: Application of Extended Hepatectomy after Biliary Drainage and Hemihepatic Portal Vein Embolization. Ann Surg. 2003 Jul; 238 (1): 84-92
71. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. „Anatomic" Right Hepatic Trisectionectomy (Extended Right Hepatectomy) with Caudate Lobectomy for Hilar Cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2006 Jan; 243 (1): 28-32.
72. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after Simultaneous Colorectal and Hepatic Resection for Colorectal Cancer with Synchronous Metastases. Surgery. 2004 Sep; 136 (3): 650-9.
73. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, Greget M. One or two-stage Hepatectomy combined with Portal Vein Embolization for Initially Nonresectable Colorectal Liver Metastases. Am J Surg. 2003 Mar; 185 (3): 221-9.
74. Taniai N, Yoshida H, Mamada Y, Matsumoto S, Mizuguchi Y, Suzuki H, Furukawa K, Akimaru K, Tajiri T. Outcome of Surgical Treatment of Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer. J Nippon Med Sch. 2006 Apr; 73 (2): 82-8.
75. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, Wolf P. Hepatic Metastases of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Safe hepatic Surgery. World J Surg. 2001 Jun; 25 (6): 689-92.
76. Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, Malliotakis A, Pedonomou M, Solomou EK, Safioleas M, Alamani M, Grigorakos L, Merikas EM. Two-stage Liver Surgery for Advanced Liver Metastasis Synchronous with Colorectal Tumor. Hepatogastroenterology. 2004 Mar-Apr; 51 (56): 413-8.
77. Nagakura S, Shirai Y, Yokoyama N, Wakai T, Suda T, Hatakeyama K. Major Hepatic Resection reduces the Probability of Intrahepatic Recurrences following Resection of Colorectal Carcinoma Liver Metastases. Hepatogastroenterology. 2003 May-Jun; 50 (51): 779-83.
78. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of Colorectal Liver Metastases. World J Surg. 1995 Jan-Feb; 19 (1): 59-71.
79. Chafai N, Chan CL, Bokey EL, Dent OF, Sinclair G, Chapuis PH. What Factors Influence Survival in Patients with Unresected Synchronous Liver Metastases after Resection of Colorectal Cancer? Colorectal Dis. 2005 Mar; 7 (2): 176-81.
80. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment Strategy for Patients with Colorectal Cancer and Synchronous irresectable Liver Metastases. Br J Surg. 2005 Sep; 92 (9): 1155-60.
81. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent *versus* staged Colectomy and Hepatectomy for Primary Colorectal Cancer with Synchronous Hepatic Metastases. Dis Colon Rectum. 2004 Aug; 47 (8): 1310-6.
82. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous Liver and Colorectal Resections are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastasis. J Am Coll Surg. 2003 Aug; 197 (2): 233-41.
83. August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD. Lymphatic Dissemination of Hepatic Metastases. Implications for the Follow-up and Treatment of Patients with Colorectal Cancer. Cancer. 1985 Apr 1; 55 (7): 1490-4.
84. Elias D, Saric J, Jaeck D, Arnaud JP, Gayet B, Rivoire M, Lorimier G, Carles J, Lasser P. Prospective Study of Microscopic Lymph Node Involvement of the Hepatic Pedicle during Curative Hepatectomy for Colorectal Metastases. Br J Surg. 1996 Jul; 83 (7): 942-5.
85. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver Resection for Colorectal Metastases: the Third Hepatectomy. Ann Surg. 2003 Dec; 238 (6): 871-83; discussion 883-4.
86. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant Chemotherapy and Resection for Initially Irresectable Colorectal Liver Metastases. Br J Surg. 2006 Aug; 93 (8): 1001-6.
87. Farges O, Belghiti J. Repeat Resection of Liver Metastases. Br J Surg. 2006 Apr; 93 (4): 387-8.
88. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right Portal Vein Ligation: a New Planned Two-step all-Surgical Approach for

Complete Resection of Primary Gastrointestinal Tumors with Multiple Bilateral Liver Metastases. J Am Coll Surg. 2003 Jul; 197 (1): 164-70.
89. Fong Y, Jarnagin W, Conlon KC, DeMatteo R, Dougherty E, Blumgart LH. Hand-assisted Laparoscopic. Liver Resection: Lessons from an Initial Experience. Arch Surg. 2000 Jul; 135 (7): 854-9.
90. Kaneko H, Takagi S, Otsuka Y, Tsuchiya M, Tamura A, Katagiri T, Maeda T, Shiba T. Laparoscopic Liver Resection of Hepatocellular Carcinoma. Am J Surg. 2005 Feb; 189 (2): 190-4.
91. Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B. Laparoscopic Liver Resection. Br J Surg. 2006 Jan; 93 (1): 67-72.

L. TRANSPLANTUL HEPATIC

IRINEL POPESCU, EMIL MATEI

ISTORICUL TRANSPLANTULUI HEPATIC

Transplantul de ficat s-a impus ca metodă terapeutică mai ales datorită eforturilor chirurgilor şi, în mod particular, ale lui Thomas Starzl. Primul transplant de ficat din lume a fost efectuat la o fetiță de 5 ani, în 1963 la Denver, Colorado [1, 2]. Primele intervenții au fost urmate de decesul pacienților, obligând chirurgii să perfecționeze continuu tehnica şi indicațiile de transplant. Eforturile lui Thomas Starzl au fost răsplătite abia în 1967 când s-a înregistrat o supraviețuire de durată (1967–1968) la unul din pacienții transplantați.

Un moment important în dezvoltarea transplantului de ficat îl reprezintă definirea criteriilor morții cerebrale la sfârşitul anilor ’60, ceea ce a condus la definirea noțiunii de donator decedat.

Rezultatul a fost o extindere a indicațiilor şi o creştere spectaculoasă a numărului de operații efectuate. În paralel, s-au deschis numeroase centre, majoritatea în țările dezvoltate. În prezent, se efectuează numai în Statele Unite peste 6 500 de transplanturi de ficat pe an.

TRANSPLANTUL DE FICAT ÎN ROMÂNIA

Nu cu mult timp în urmă, România era o pată albă pe harta transplantului european la multe capitole. Dacă bazele transplantului de rinichi fuseseră puse în România încă din 1980 de către profesorul Eugen Proca, programul de transplant hepatic era cvasiinexistent.

Introducerea transplantului de ficat în România a reprezentat un moment important în dezvoltarea chirurgiei hepatice şi a transplantului românesc. Până în 1997 nu se mai efectuaseră în România nici măcar prelevări multiorgane de la donator decedat, iar conceptul de moarte cerebrală era în mare parte necunoscut. Am beneficiat în acest sens de experiența obținută cu cele peste 200 de prelevări pe care le-am efectuat personal în cursul celor trei ani de pregătire în Statele Unite şi, împreuna cu profesorul Radu Deac pentru cord şi cu profesorii Mihai Lucan şi Ionel Sinescu, pentru rinichi, am efectuat primele recoltări multiorgane din România. Am promovat de asemenea, prin *mass-media*, conceptul de moarte cerebrală şi importanța vitală a donării de organe. Acestea au fost premizele care au permis în 1999 realizarea cu succes a primului transplant cardiac de către dr. Şerban Brădişteanu şi apoi, în aprilie 2000, a primului transplant hepatic de către echipa Centrului de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic din Institutul Clinic Fundeni, unde s-a dezvoltat ulterior programul național de transplant, echipă condusă de semnatarul acestor rânduri [3–5]. Acest program a fost posibil prin eforturile echipelor de specialişti din Institutul Clinic Fundeni (chirurgi, anestezişti şi specialişti în terapie intensivă, hepatologi, radiologi, medici de laborator etc.), dar şi ale sistemului românesc de sănătate în ansamblu, datorită căruia a fost posibilă diagnosticarea corectă a donatorilor şi menținerea constantelor vitale până în momentul prelevării.

Un rol important l-a avut şi asociația profesională „Romtransplant”, de la nivelul căreia au plecat multe din ideile şi inițiativele menționate mai sus.

Un exemplu elocvent este formarea în cadrul „Romtransplant” a unui coordonator național de transplant, în persoana doctorului Victor Zota, care, ulterior, la rândul lui, a format alți coordonatori regionali sau locali. Ca în orice program de transplant din lume, şi în programul românesc existența unui coordonator național s-a dovedit deosebit de benefică, atât pentru obținerea consimțământului pentru donare cât şi pentru

întregul proces de coordonare a recoltării şi de alocare a organelor.

Importanța introducerii transplantului hepatic la nivel clinic a fost semnalată nu numai la nivelul circuitului ştiinţific medical, dar chiar de către *mass-media* în general, fiind considerată la acel moment (anul 2000) un eveniment de importanță națională.

Până în prezent, în cadrul acestui programului de transplant hepatic național au fost efectuate peste 170 de operații de transplant, de toate tipurile: transplant cu ficat întreg, cu ficat împărțit, cu ficat redus, cu ficat de la donator viu, domino. De altfel, opinia noastră este că un program complet de transplant hepatic trebuie să poată apela la oricare din aceste procedee, întrucât astfel se poate mări numărul de grefe pentru transplant şi pot fi rezolvate uneori cazurile dificile, iar trecerea de la o tehnică la alta se poate dovedi în mod particular utilă în cazurile de retransplantare.

La construirea programului din Institutul Clinic Fundeni au contribuit şi specialişti din străinătate, cu care Centrul de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic a stabilit excelente relații de colaborare. În mod particular trebuie menționate centrele de la Spitalul Niguarda din Milano, condus de Domenico Forti şi de la Universitatea din Essen.

PROBLEME DE LEGISLAȚIE

Activitatea de transplant este supusă în majoritatea țărilor, unor reglementări legislative necesare desfăşurării normale a acestui act medical. În România este în vigoare în prezent Legea nr. 95 / aprilie 2006 privind prelevarea şi transplantul de țesuturi şi organe umane.

A. CONDIȚII DE RECOLTARE A ORGANELOR ŞI ȚESUTURILOR

Recoltarea se poate face de la donatorul în viață sau decedat. Noțiunea de donator decedat defineşte atât donatorul decedat cu oprire cardiacă, cât şi pe cel cu activitate cardiacă, dar în moarte cerebrală (*brain death*). În 1968 a fost acceptat pentru prima dată conceptul de moarte cerebrală [6], iar în 1981 preşedintele Comisiei pentru Analiza Problemelor Etice din Domeniul Medical, Biomedical şi Comportamental (SUA) a definit criteriile de moarte cerebrală, care cu mici modificări sunt acceptate şi azi în multe țări [7]. Aceste criterii de diagnostic al morții cerebrale, care se regăsesc şi în Legea 95/2006, sunt:

1. Examen clinic:
    a. starea de comă profundă, flască, areactivă;
    b. absența reflexelor de trunchi cerebral (mai ales cel fotomotor şi corneean);
2. Absența ventilației spontane, confirmată de testul de apnee (la un Pa CO_2 de 60 mmHg);
3. Două trasee EEG, efectuate la 6 ore, care să ateste lipsa activității corticale.

Cauza care a determinat moartea cerebrală trebuie să fie clar stabilită. Trebuie excluse alte cauze reversibile care ar putea produce un tablou clinic şi un traseu EEG asemănătoare cu cele din moartea cerebrală (hipotermia – mai puțin de 35°C, medicamente depresoare ale sistemului nervos central, hipotensiunea – presiunea arterială medie mai mică de 55 mmHg).

Diagnosticul de moarte cerebrală va fi stabilit de doi anestezişti reanimatori diferiți, sau de un anestezist reanimator şi un neurolog sau un neurochirurg, prin două examinări repetate la un interval de 6 ore.

Prelevarea de țesuturi sau organe umane în scop terapeutic se poate efectua de la persoane majore în viață, cu capacitate deplină, numai dacă nu există un pericol pentru viața donatorului şi cu consimțământul scris, liber al acestuia. Donatorul trebuie să fie informat de medic asupra eventualelor riscuri şi consecințe pe plan fizic, psihic, familial şi profesional rezultate din actul prelevării.

În cazul donatorilor decedați, prelevarea se face cu consimțământul scris al membrilor majori ai familiei sau al rudelor în următoarea ordine: soț, părinte, copil, frate ori soră, sau în ultimă instanță persoane autorizate legal să-l reprezinte pe defunct.

Prelevarea şi transplantul de organe umane nu pot face obiectul vreunei tranzacții, acest lucru fiind pedepsit cu închisoare de la 3 la 7 ani.

B. CONDIȚII DE TRANSPLANTARE A ORGANELOR ŞI ȚESUTURILOR

Transplantul se efectuează numai în scop terapeutic şi cu consimțământul scris al primitorului dat în prezența medicului şef al secției în care acesta va fi operat şi a doi martori. În cazul în care primitorul este în imposibilitatea de a-şi da consimțământul, acesta poate fi dat în scris de unul din membrii familiei, de o altă rudă sau de reprezentantul legal al acestuia. Pentru minori sau persoane lipsite de discernământ, consimțământul va fi dat de părinți sau, după caz, de reprezentantul legal al acestora.

LISTA DE AŞTEPTARE

Considerată inițial ca o operație cu caracter experimental, indicată numai atunci când toate celelalte mijloace terapeutice au fost epuizate şi grevată de foarte mari riscuri, operația de transplant hepatic (TH) a devenit în ultimii 20 de ani un procedeu curent, cu rezultate excelente. Supraviețuirea la un an a pacienților se apropie de 90%, iar supraviețuirea la 3 ani este de 80% în majoritatea centrelor specializate din SUA. Datorită prelungirii supraviețuirii, mulți pacienți care au beneficiat de TH prezintă acum o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, incluzând reintegrarea profesională şi reluarea capacității productive [8–12]. Aceasta a dus la apariția unor lungi liste de aşteptare, ceea ce face ca, în condițiile unui număr insuficient de donatori, în majoritatea țărilor lumii, între 10 şi 20 % din cei aflați pe lista de aşteptare să decedeze înainte de a putea fi transplantați. În prezent, mai mult de 17 000 de pacienți se află pe lista de aşteptare în Statele Unite, iar numărul organelor disponibile de la donatori decedați a rămas constant în ultimii 5 ani, cifrându-se la circa 7 000 pe an. Numeroşi pacienți sunt eliminați de pe lista de aşteptare întrucât boala se agravează, aceştia devenind neeligibili pentru transplant.

În România, lista de aşteptare de la Institutul Clinic Fundeni cuprinde în jur de 200 de candidați, iar numărul de transplante efectuate anual variază între 10 şi 40. În aceste condiții, pe de o parte am transplantat grefe de la donatori marginali şi, pe de altă parte, am folosit tehnici alternative de transplantare. Astfel, am utilizat un ficat de la un donator aflat în moarte cerebrală în urma unei intoxicații cu alcool metilic, iar ficatul transplantat a funcționat perfect [13].

Cercetările clinice şi experimentale s-au concentrat asupra unor probleme precum:

1. CREŞTEREA NUMĂRULUI DE DONATORI

Aceasta se face prin:

a. Utilizarea donatorilor marginali:

- Vârsta nu constituie un factor limitativ în transplantul de ficat, spre deosebire de alte transplante;
- Se pot accepta şi donatorii cu markeri de infecție virală B sau C prezenți, dacă probele hepatice sunt bune, morfologia ficatului normală şi dacă primitorul are acelaşi tip de infecție;
- Donatorii cu oprire cardiacă („*non-heart beating*”), de la care, în anumite condiții se poate preleva ficatul.

b. Transplantul de la donatorul viu

Introdusă inițial de chirurgul brazilian Raia în 1989 pentru a rezolva criza de donatori pediatrici, metoda s-a răspândit ulterior atât la copii, cât şi la adulți şi tinde să ia din ce în ce mai mare amploare, în special în centrele din Asia. În Europa, cea mai mare experiență cu această metodă aparține echipei de la Essen, condusă de Cristoph Broelsch [14, 15]. Profesorul Broelsch, elev şi colaborator al prof. Rudolf Pichlmayr este, de altfel, unul dintre promotorii metodei, pe care a introdus-o cu succes în practică încă din anii în care conducea programul de transplant al Universității din Chicago.

c. Transplantul cu ficat împărțit

Introdusă de Rudolf Pichlmayr [16] la Hanovra (1988), metoda cunoaşte în prezent o răspândire destul de largă. Ficatul este împărțit, de regulă, în două părți inegale, dintre care cea mai mare revine unui adult, iar cea mai mică, unui copil. Din acest punct de vedere metoda competiționează cu transplantul de la donator viu, acesta din urmă

fiind limitat de riscul complicațiilor la donator şi de considerente etice. Un program cu rezultate deosebite în transplantul cu ficat împărțit a fost dezvoltat de profesorul Domenico Forti la Spitalul Niguarda din Milano.

d. Transplantul „domino"

Este în primul rând creația chirurgilor portughezi [17], determinat şi de rata foarte crescută a polineuropatiei amiloidozice familiale în această țară. Indicația principală rămâne amiloidoza familială, dar au fost descrise şi cazuri de hiperoxalurie [18] sau hipercolesterolemie familială [19] în care metoda a fost utilizată.

e. Xenotransplantul

Un vis rămas deocamdată neîmplinit este realizarea cu succes a **xenotransplantului**. Folosirea babuinului şi a primatelor în general pare abandonată, după eşecul celor două operații efectuate în 1992 şi 1993 la Pittsburgh [20, 21] şi ținând cont de faptul că aceste animale sunt foarte rare. În schimb, cercetările se concentrează în prezent pe porcul modificat transgenic.

2. PROGRESE ÎN IMUNOLOGIE

Deşi inițial ficatul era considerat cel mai tolerogenic organ din punct de vedere imunologic, s-a demonstrat ulterior că o serie de reguli trebuie respectate:

– compatibilitatea în sistemul ABO – este preferabil ca donatorul şi primitorul să aibă aceeaşi grupă de sânge, întrucât pe de o parte rezultatele sunt mai bune decât dacă grupele sunt doar compatibile, iar, pe de altă parte, trebuie ținut cont şi de interesul candidaților cu grup 0, care ar putea fi privați de un număr important de organe. Totuşi în contextul penuriei de organe se acceptă şi transplantul incompatibil în sistemul ABO (un caz în experiența personală), dar abordarea peritransplant trebuie sa fie agresivă (imunosupresie în doze mari, plasmafereză, splenectomie, administrarea intraarterială de prostaglandine);

– *cross-match*-ul pozitiv nu a constituit şi nu constituie nici în prezent o contraindicație pentru transplantul hepatic.

– compatibilitatea în sistemul HLA, care s-a dovedit atât de importantă pentru transplantul renal, nu pare a juca, în schimb, niciun rol în rezultatul unui transplant hepatic. De aceea, alocarea organelor nu se face în funcție de compatibilitatea în sistemul HLA (precum în cazul rinichiului). Mai mult chiar, după unele studii, o compatibilitate perfectă poate influența chiar negativ prognosticul întrucât atrage după sine o rată mai mare de recidivă a bolii de bază.

În ceea ce priveşte imunosupresia, după introducerea ciclosporinei la începutul anilor '80, eveniment care a transformat transplantul hepatic din metodă experimentală în metodă terapeutică acceptată, următorul progres major l-a reprezentat testarea la Pittsburgh şi aprobarea de către FDA (*Food and Drug Administration*) în 1994 a tacrolimusului (Prograf®). În ultimii ani, noi medicamente şi-au facut apariția şi au câştigat un rol din ce în ce mai bine definit în protocoalele de imunosupresie posttransplant hepatic: micofenolatul mofetil (Cell-Cept®), rapamicina (Sirolimus®), precum şi anticorpii monoclonali – daclizumab-ul (Zenapax®) şi basiliximab-ul (Simulect®).

3. AMELIORAREA TEHNICILOR CHIRURGICALE

a. Extinderea tehnicilor de tip „*piggy-back*" fără utilizarea circulației extracorporeale: aceste tehnici presupun în primul rând efectuarea hepatectomiei la primitor cu prezervarea venei cave inferioare, operație mai dificilă, dar cu consecințe benefice pentru pacient;

b. Tehnici de transplant cu ficat redus („*reduced-size*") pentru a rezolva problema donatorilor pediatrici. Această tehnică introdusă de Bismuth [22], deşi nu contribuie la mărirea numărului de donatori, întrucât utilizează un ficat de la donator decedat pentru un singur primitor, are avantajul că poate rezolva cazuri pediatrice care au nevoie urgentă de transplant şi pentru care nu s-a găsit un donator potrivit. În ultimii ani se practică foarte rar, preferându-se, evident, transplantul cu ficat împărțit („*split*"), care permite utilizarea ambelor segmente de ficat. Uneori, transplantul cu ficat redus poate fi dictat şi de factori care țin de donator. În Institutul Clinic Fundeni am utilizat hemificat, stâng de la un donator politraumatizat al

cărui hemificat drept suferise leziuni importante şi care era practic inutilizabil.

4. TOLERANŢA IMUNĂ

Presupune înţelegerea conceptuală a fenomenului **toleranţei imune** şi căutarea unor soluţii pentru obţinerea ei la nivel clinic. Cercetările conduse de Thomas Starzl [23] par destul de aproape de atingerea acestui obiectiv, care ar avea ca rezultat renunţarea la imunosupresie, cu toate costurile şi efectele adverse pe care aceasta le implică. Până în prezent s-a constatat că există foarte puţini pacienţi transplantaţi cu toleranţă imună completă, la care tratamentul imunosupresor a putut fi oprit. La o altă parte a pacienţilor toleranţa este parţială, necesitând doze mici de imunosupresie pentru a preveni rejetul care, atunci când apare, îmbracă forme dificil de controlat terapeutic.

În prezent, transplantul de ficat se efectuează în cadrul unor programe complexe, din care fac parte echipe de chirurgi, gastroenterologi, anestezişti-reanimatori, radiologi (inclusiv cu profil de radiologie intervenţională), anatomo-patologi, medici de laborator etc.

S-a dovedit că există o curbă de învăţare pentru toţi membrii acestor echipe care implică acumularea unei experienţe în funcţie de care rezultatele se ameliorează progresiv.

Există două impedimente majore în dezvoltarea unui program de transplant hepatic [24] şi anume:

– numărul donatorilor, care, din păcate, se dovedeşte insuficient în majoritatea ţărilor lumii. De aceea, este necesară o susţinere permanentă a ideii de donare în rândul populaţiei. La rândul lor, chirurgii au căutat să găsească soluţii (ficat împărţit sau ficat parţial de la donator viu), care să ducă la creşterea numărului de donatori sau grefe prin procedeele deja menţionate.

– costul ridicat al operaţiei, ceea ce a condus, între altele, şi la realizarea unor mari discrepanţe între ţările bogate şi cele sărace. S-a calculat că populaţia ţărilor bogate reprezintă numai circa 20% din populaţia globului şi doar 12% din numărul bolnavilor de pe glob. Totuşi, produsul intern brut al acestor ţări înseamnă aproape totalitatea resurselor mondiale economice, iar procedee terapeutice precum transplantul hepatic se practică aproape exclusiv în aceste ţări.

Legat de costurile transplantului, care sunt cuprinse aproximativ între 80 000 şi 300 000 de euro, în România – 60 000 – la o primă vedere acestea pot să pară deosebit de ridicate. Analizate însă comparativ cu costurile spitalizărilor repetate ale unui cirotic, determinate de complicaţii precum ascita refractară, hemoragiile digestive, peritonita primitivă, encefalopatia hepatică etc., costurile unei operaţii de transplant se dovedesc inferioare. Aceasta face, deci, ca transplantul să fie o operaţie eficientă chiar şi din punct de vedere economic. Pe de altă parte însă, nu trebuie uitat că o astfel de operaţie este, în acelaşi timp, un procedeu care salvează o viaţă („*life-saving procedure*").

De-a lungul timpului, o importanţă deosebită au avut-o şi problemele etice legate de transplant. Dacă în anii de pionierat ai metodei acestea erau legate în primul rând de definirea şi implementarea conceptului de moarte cerebrală, în ultimii ani, pe primul plan a trecut fenomenul definit ca „*trafic de organe*". Legea interzice în majoritatea ţărilor lumii vânzarea de organe. Totuşi, fenomenul este din ce în ce mai des semnalat, în special în ţări în care numărul de donatori decedaţi este redus, necesităţile de transplant sunt ridicate iar nivelul veniturilor populaţiei este ridicat.

IMUNOLOGIA TRANSPLANTULUI

Principalele complicaţii imunologice ce necesită a fi depăşite după efectuarea transplantului sunt legate de reacţia de rejet.

Limfocitele T (LT) ale pacientului transplantat (primitorul de grefă) deţin rolul central în procesul de iniţiere a reacţiei de rejet celular [25, 26] având capacitatea de a diferenţia între celulele proprii (*self*) şi străine (*non-self*) prin intermediul receptorilor de pe suprafaţă [27]. După reperfuzia organului transplantat, LT ale primitorului se întâlnesc cu celulele endoteliale prin intermediul receptorilor LT ai gazdei şi moleculele de histocompatibilitate (MHC – *Major Histocompa-*

tibility Complex) de clasa I şi II exprimate pe celulele endoteliale ale grefei [28–30]. Antigenele MHC diferite (antigene alogene) de cele ale primitorului (antigene singene) determină o activare reciprocă a limfocitelor şi celulelor endoteliale cu sinteza de citokine, un exemplu fiind interleukinele. Interleukina-1 deţine un rol important în activarea LT helper (LTH–CD4+), prin faptul că stimulează în acestea producţia şi secreţia de interleukină-2 (IL-2), precum şi expresia de receptor pentru interleukina-2. Legarea IL-2 la IL-2 – receptor reprezintă următoarea etapă importantă, deoarece determină o proliferare masivă a LT şi sinteza de alte citokine cu rol imunomodulant.

IL-2-receptorul este exprimat şi pe LT CD8+, acestea fiind la rândul lor stimulate spre proliferare de către IL-2. În cazul LT CD8+, concomitent cu procesul de proliferare are loc şi un proces de maturare al acestora spre celulele citotoxice. LT CD8+ citotoxice au capacitatea de a distruge direct celulele străine, lezând direct grefa hepatică. În plus, LT CD4+ şi CD8+ exercită efecte stimulatorii sau inhibitorii şi asupra celorlalte componente ale sistemului imun: neutrofile, macrofage şi limfocitele B [28, 31, 32].

Iniţierea leziunilor tisulare în rejetul hepatic implică extravazarea limfocitelor activate (respectiv a altor celule imunocompetente) din curentul sanguin în grefă. Are loc un proces în cascadă. Procesul iniţial de aderare al limfocitelor la celulele endoteliale este urmat de un proces de „locomoţie orizontală" de-a lungul endoteliului, apoi de un proces de „locomoţie verticală" transendotelială prin peretele vascular. În aceste procese de adeziune şi pătrundere prin peretele vascular în ţesuturi, un rol deosebit de important revine moleculelor şi receptorilor de adeziune de pe leucocite şi celulele endoteliale. Moleculele de adeziune şi receptorii acestora funcţionează pe baza unui principiu complementar („cheie-broască") asigurând interacţiunea dintre celulele endoteliale şi LT [33-36].

Celulele sistemului imun sunt reprezentate de către:

- limfocitele T (intervin în procesele de citoxicitate, inflamaţie şi reacţii de rejet – limfocite TH1 sau in stimularea limfocitelor B sau inducerea tolerantei imune – limfocitele TH 2 [37, 38]),
- limfocitele B (producătoare de imunoglobuline (anticorpi): IgG, IgA, IgM, IgD şi IgE),
- limfocitele natural-killer (intervin in recunoaşterea şi distrugerea celulelor infectate cu virusuri şi celulele tumorale prin ADCC – *antibody-dependent cellular cytotoxicity*),
- fagocite (implicate relativ nespecific în procesul de fagocitoză şi eliminarea agenţilor patogeni),
- celule prezentatoare de antigen – APC – (importante în preluarea, prelucrarea şi prezentarea antigenelor cu declanşarea unui răspuns imun primar intens [39, 40]).

În urma interacţiunii dintre leucocitele circulante şi celulele endoteliale prin moleculele de adeziune, se declanşează procesul de migrare a leucocitelor în ţesuturi.

Procesul de rej*et al* grefei hepatice la om este precedat de o expresie crescută de molecule de adeziune (E-selectină şi ICAM-1) pe celulele endoteliale [41].

Pentru ultimele etape ale adeziunii, ale migrării transendoteliale şi tisulare se postulează a fi răspunzătoare alte substanţe chemotactice. Cercetări de microscopie electronică şi optică au arătat că elementele figurate sanguine sunt supuse în timpul migrării transendoteliale unor modificări morfologice, iar pasajul prin endoteliu se realizează în special la nivelul zonelor de contact interendoteliale. Limfocitele pot pierde în timpul acestui proces unii receptori. Rolul cel mai important pentru modularea activităţii leucocitare este preluat în această etapă de contactul cu molecule din matricea extracelulară. Moleculele ce intervin în această etapă fac parte din familia b1-integrinelor, iar reprezentanţii cei mai importanţi sunt: VLA-2 şi VLA-3 (receptori pentru colagen), VLA-3 şi VLA-6 (receptori pentru laminină), VLA-3, VLA-4 şi VLA-5 (receptori pentru fibronectină).

REJETUL DE GREFĂ

Iniţierea rejetului grefei se deosebeşte de activarea „clasică" a sistemului imun prin faptul

că moleculele străine de pe MHC pot activa direct limfocitele T. Un rol central este preluat de celulele endoteliale ale alogrefei, deoarece acestea sunt primele celule ale grefei ce vin în contact cu celulele primitorului, în special cu limfocitele primitorului. Celulele endoteliale activate din capilare, arteriole şi venule exprimă nu doar molecule de adeziune şi receptori pentru chemokine, ci şi molecule MHC clasa I şi clasa II, determinând un răspuns imun alogenic ce poate induce rejetul grefei [42, 43].

Recrutarea LT spre focarul de inflamație, respectiv spre peretele endotelial al vaselor grefei, urmează etapele generale ale migrării celulare. În acest proces sunt implicate mai puțin LT naive, ci mai ales LT diferențiate, efectorii şi cu memorie. La un moment precoce după transplantare, chiar înainte de apariția reacției de rejet, pe celulele endoteliale este indusă expresia de receptori (selectine), ca urmare a eliberării de citokine şi mediatori ai inflamației. Liganzii limfocitari corespunzători se găsesc exclusiv pe LT cu memorie şi efectorii şi în mod primar pe LTH1. Corespunzător episoadelor de rejet, pe celulele endoteliale apar şi receptori de adeziune din superfamilia imunoglobulinelor precum ICAM-1 sau VCAM-1. Este dovedit că moleculele VCAM-1 dețin un rol deosebit în procesele de infiltrare leucocitară în transplant şi de rejet a acestuia [33, 44, 45].

Chemokinele şi alți mediatori inflamatori precum leucotrienele sau produşii de degradare ai complementului formează un gradient chemotactic ce contribuie la o migrare efectivă şi orientată spre țesuturi a limfocitelor [46, 47]. Dintre mediatorii sintetizați de celulele endoteliale activate enumerăm IL-1, IL-6, chemokinele IL-8 şi MCP-1 (proteina inflamatorie a macrofagului 1), factorii de creştere (PDGF şi TGFb), eicosanoide şi proteine din cascada coagulării. Chemokinele se pot lega de glicozaminoglicanii de pe suprafața dinspre lumen a celulelor endoteliale, determină adeziunea stabilă a leucocitelor, măresc capacitatea de legare a integrinelor leucocitare, declanşând în final migrarea transendotelială.

Deşi evoluția reacției imune este, în general, determinată de compatibilitatea moleculelor MHC clasa I şi II, recția de rejet este inițiată prin LT CD4+ ce recunosc moleculele MHC clasa II ale grefei exprimate pe APC. Recunoaşterea moleculelor străine MHC clasa II determină activarea şi proliferarea LT şi eliberarea de citokine IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFNg, TNFa şi TNFb. Procesul continuă cu maturarea de LT citotoxice CD8+, infiltrarea grefei cu macrofage şi sinteza de anticorpi de către LB. Se consideră că maturarea LNK şi LAK nu ar avea relevanță pentru reacția de rejet. Deşi în organul transplantat se găsesc LT CD8+ citotoxice, se pare că acestea nu dețin un rol central în procesul de rejet. Rolul central în procesul de rejet revine LT CD4+. Se presupune că LT CD4+ îşi modifică fenotipul după prima activare (răspunsul primar), iar după reactivare reacționează cu un anumit profil de citokine.

Se discută în prezent despre 4 posibile variante de prezentare către MHC ale grefei. Variantele 1-3 sunt moduri directe de prezentare, în timp ce varianta 4 reprezintă un mod indirect de prezentare şi activare a răspunsului imun alogenic [31, 32].

Varianta 1: Moleculele MHC ale grefei reacționează doar în mică măsură cu receptorul antigenic (TCR) al LT ale receptorului. Cu toate acestea în situația în care MHC se găsesc într-o concentrație crescută pe celule, acestea pot induce un semnal destul de puternic pentru a activa limfocitele T.

Varianta 2: Moleculele MHC ale donorului prezintă APC ale receptorului peptide ale grefei.

Varianta 3: Molecule MHC ale donorului prezintă APC ale receptorului peptide proprii.

Varianta 4: Celulele APC pot prelua molecule solubile ale grefei pe care le pot procesa şi prezenta prin molecule MHC proprii.

Reacția de rejet se poate diferenția funcție de viteza de declanşare, în trei tipuri: **hiperacută, acută şi cronică**.

REJETUL HIPERACUT

Apare rapid – în minute până la ore – după transplantare fiind declanşat de anticorpi preformați

(anti-MHC) existenți în sânge. Aceştia pot fi induşi de transfuziile cu sânge anterioare sau în cadrul reacției de rejet a unei grefe primare. În procesul rejetului hiperacut pot fi implicați şi anticorpi din sistemul grupelor sanguine ABO şi factori ai sistemului complementului. Este o formă mai rar întâlnită în transplantul hepatic.

REJETUL ACUT

Este caracterizat prin activarea limfocitelor T existente ale primitorului împotriva grefei şi se manifestă la aproximativ 70% din pacienții transplantați [48, 49]. La câteva zile de la declanşarea reacției se evidențiază din punct de vedere histologic un infiltrat celular inflamator în zona spațiilor portale, alcătuit din limfocite, leucocite polinucleare, eozinofile şi celule plasmatice. Caracteristice sunt leziunile epiteliului biliar şi ale căilor biliare intrahepatice, manifestate prin infiltrate inflamatorii (colangită). Alte puncte țintă pentru limfocitele activate sunt şi celulele endoteliale ale venei centrale. În principiu, rejetul acut este însoțit de leziuni reversibile.

REJETUL CRONIC

Dintre pacienții transplantați, 10–15% dezvoltă rejet cronic cu leziuni ireversibile ale arteriolelor din spațiul portal (arteriopatie). La acestea se adaugă semne de ischemie vasculară şi necroză hepatocelulară [50–52]. „*Vanishing bile duct syndrome* (VBDS)" (un sindrom în care histologic se observă o rarefiere şi distrugere a epiteliului căilor biliare cu diminuarea acestora din urmă), deşi poate fi uneori observat şi relativ rapid după transplant, reprezintă un criteriu important pentru diagnosticul de rejet cronic [53, 54] De regulă, rezultatul rejetului cronic este pierderea de căi biliare (ductopenie) cu creşterea serică a fosfatazei alcaline şi a bilirubinei.

În cadrul reacției de grefă contra gazdă (GvHD) – situație specială a reacției de rejet – celulele imune ale donatorului atacă structurile tisulare şi proteinele primitorului. Acest tip de reacție este caracteristică transplantului de măduvă hematogenă, dar se poate întâlni şi în cazul transplantului hepatic, fiind caracterizat prin apariția icterului. O altă posibilitate ar fi transplantul hepatic combinat cu cel de măduvă hematogenă. În această situație reacția de grefă contra gazdă dobândeşte o semnificație deosebită [55–57]. Organele țintă ale reacției GvHD sunt în general organele ce conțin celule limfoide, precum structurile epiteliale (pielea, ficatul şi tractul gastrointestinal). Condițiile pentru apariția unei reacții de grefă contra gazdă sunt:

- existența de celule imunocompetente în materialul grefat;
- expresia de antigene specifice ale gazdei ce nu sunt prezente pe grefă;
- lipsa eliminării celulelor imunocompetente din grefă.

Există o reacție acută şi cronică Graft versus Host, criteriul de diferențiere fiind cel al momentului apariției. Reacția GvH acută apare în primele 100 de zile posttransplantare, la aproximativ 50% din pacienții transplantați. Reacția GvH cronică este mult mai rară şi apare după 100 de zile de la transplantare [58–60]. În faza acută a reacției GvH elementele principale implicate în reacția imună sunt activarea LTH1 şi eliberarea de mediatori proinflamatori ca TNF şi IL-1. O reacție GvH cronică apare deseori după o reacție acută. În patogeneza reacției GvH cronice sunt implicate atât lipsa maturării de noi LT ca urmare a lezării timusului de către reacția GvH precum şi o deplasare a sintezei de citokine spre componenta LTH2 a răspunsului imun.

FICATUL, ORGAN PRIVILEGIAT DIN PUNCT DE VEDERE IMUNITAR

Studiile arată că în cazul transplantului renal şi cardiac perioada de supraviețuire a grefei este cu atât mai bună cu cât există o corelație mai strânsă între antigenele MHC ale receptorului şi grefei. Este de remarcat însă faptul că observația precedentă nu este valabilă în cazul transplantului hepatic. Cu toate că activarea sistemului imun împotriva grefei este declanşată prin recunoaşterea antigenelor MHC străine, incompatibilitatea MHC nu influențează funcția grefei hepatice [61, 62]. În

general se poate observa faptul că grefele hepatice nu sunt rejetate atât de intens ca şi cele ale altor organe. Responsabile pentru această hiporeactivitate au fost făcute antigenele solubile din transplant, complexele imune, formarea de LT supresorii, factori serici nespecifici, precum şi fenomenul de „*enhancement*" prin anticorpi. („*Enhancement*" – fenomenul de prelungire a supravieţuirii unei grefe ce ar fi normal rejetată). Unele studii arată existenţa de anticorpi anti-MHC clasa I şi II în serul pacienţilor transplantaţi şi faptul că aceştia pot suprima specific răspunsul citotoxic al LT. Rezistenţa ficatului împotriva distrucţiei imune din timpul reacţiei de rejet se datorează probabil şi particularităţilor anatomice şi fiziologice ale acestuia. Vascularizaţia dublă (dual) a parenchimului hepatic prin artera hepatică şi vena portă conduce la o rezistenţă crescută a endoteliului împotriva reacţiei de rejet în comparaţie cu organe ce deţin o microcirculaţie de tip terminal. Rezerva funcţională, capacitatea de regenerare a hepatocitelor, proprietăţile imunosupresive ale mediatorilor din citosolul hepatocitelor, interacţiunea dintre proteinele de fază acută (α2-microglobuline) – sintetizate în ficat în timpul răspunsului imun – şi citokine poate fi un alt motiv pentru rezistenţa relativă a ficatului împotriva rejetului [23].

Faptul că hepatocitele exprimă în concentraţie scăzută molecule MHC clasa I şi nu exprimă deloc molecule MHC-clasa II, a fost de asemenea considerată o cauză pentru stimularea scăzută a răspunsului imun în timpul transplantului hepatic. Este interesantă însă observaţia conform căreia, după grefare, expresia MHC nu este menţinută la o concentraţie joasă, ci moleculele MHC clasa I şi II sunt exprimate în concentraţie crescută la nivelul diferitelor tipuri de celule din ficat.

Conform altei ipoteze, după transplantul hepatic, în organismul primitorului apare un fenomen de microchimerism datorat APC din grefă ce migrează în primitor [63–65]. În experimente în model animal a fost demonstrat faptul că după transplantul hepatic celulele Kupffer ale DONATORULUI din grefă sunt înlocuite de celulele Kupffer ale primitorului. Acest schimb de celule a fost demonstrat şi în studiile clinice. Nu este foarte clar în ce măsură celulele Kupffer ale donatorului sunt distruse de sistemul imun ale gazdei, micşorate ca număr ca urmare a „*turnover*"-ului celular normal sau migrează din grefă. A fost arătat faptul că celulele Kupffer ale grefei pot fi găsite în diferite organe ale gazdei: sistem vascular, ganglioni limfatici, tegument, tract intestinal şi cord. Se consideră că în urma microchimerismului apare o acceptare definitivă a grefei. Cu toate acestea, chiar dacă microchimerismul dintre grefă şi gazdă este o condiţie pentru imunotoleranţă, aceste fenomene nu sunt sinonime în sensul unei areactivităţi antigen specifice. Se postulează că interacţiunea dintre APC ale primitorului şi donatorului realizează un echilibru între sistemul imun al primitorului şi APC ale donatorului. Acest echilibru poate oscila între rejet (dominanta sistemului imun al primitorului) şi reacţia GvH (predominanţa celulelor prezentatoare de antigen ale donatorului).

TERAPIA IMUNOSUPRESOARE

Profilaxia rejetului este cheia imunosupresiei în transplant. Inducţia imunosupresiei se face intraoperator, în faza anhepatică, când se administrează o doză mare de cortizon intravenos. În cazuri cu risc crescut de rejet (retransplant, test cross-match pozitiv) inducţia poate fi făcută cu anticorpi monoclonali (OKT3). Tratamentul de întreţinere se bazează pe o combinaţie de droguri, în care rolul principal îl au inhibitorii de calcineurină (ciclosporina şi tacrolimusul) [3].

CICLOSPORINA

Descoperită de Jean Borel de la firma Sandoz, şi testată de Roy Calne la Cambridge, a fost introdusă în practică la începutul anilor '80 şi s-a dovedit deosebit de eficientă în prevenirea fenomenelor de rejet. Ciclosporina este un peptid extras dintr-o ciupercă. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea sintezei de Interleukina-2 (IL-2), prin legarea de un receptor intracelular specific (ciclofilina), ceea ce duce la blocarea limfocitelor de tip CD4.

Ciclosporina se poate administra inițial intravenos (1,0–1,5 mg/kg de 2 ori pe zi), apoi oral (10 mg/kg de 2 ori pe zi). Nivelul seric optim este de 250–400 ng/mL în primele trei luni, ca la un an post-transplant să fie suficient un nivel de 100 ng/mL.

Dintre efectele adverse amintim: nefrotoxicitatea, hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială, hiperplazia gingivală, hirsutismul, diabetul zaharat, tulburări neurologice (parestezii, tremor, cefalee, halucinații, confuzie).

TACROLIMUS

Produs inițial de firma Fujisawa sub numele de FK506 şi testat începând din 1987 la Universitatea din Pittsburgh, a fost omologat de FDA (*Food and Drug Administration*) în 1994 şi este utilizat în prezent în mod curent sub numele de Tacrolimus sau Prograf®.

Este un macrolid, cu o structură asemănătoare eritromicinei. Mecanismul său de acțiune este asemănător cu al ciclosporinei: inhibiția Interleukinei-2 prin legarea de un receptor intracelular specific (FK-receptor).

Poate fi administrat intravenos (0,01–0,05mg/kg de 2 ori pe zi) sau oral (0,03–0,2 mg/kg de 2 ori pe zi). Nivelul optim în sânge este de 5–15 ng/ml.

Efectele toxice sunt similare cu cele ale ciclosporinei. Eficacitatea ca imunosupresor este însă de cca 100 de ori mai mare şi nu depinde de prezența bilei în intestin (absorbția orală este independentă de aceasta). În mod particular, tacrolimusul pare a fi eficient în cazul ficatului, pentru care s-a impus din ce în ce mai mult ca drogul de elecție. Dacă sub ciclosporină, rata rejetului acut ajunge la cca 50–60%, după administrarea de tacrolimus aceasta nu depăşeşte 30%. Mai mult decât atât, tacrolimusul poate fi utilizat şi pentru tratamentul rejetului refractar la terapia obişnuita [66].

AZATIOPRINA (IMURAN)

Este un analog de purină, care acționează ca antimetabolit, interferând procesul sintezei acizilor nucleici. Este blocată proliferarea rapidă a limfocitelor ca răspuns la prezența unui antigen străin. Dintre efectele toxice, cele mai importante sunt cele legate de depresia medulară (leucopenie). Poate fi administrat oral sau intravenos.

MICOFENOLATUL MOFETIL (CELLCEPT®)

Reprezintă forma esterificată a acidului micofenolic, care la rândul lui este un imunosupresor foarte activ. Mecanismul de acțiune constă în inhibiția selectivă şi reversibilă a inozine monofosfat-dehidrogenazei, o enzimă cu rol important în sinteza guanozin-nucleotidelor care alcătuiesc limfocitele T şi B. În protocoalele actuale, a înlocuit imuranul, atât la bolnavii cu transplant renal, cât şi la cei cu transplant hepatic, acțiunea sa anti-rejet fiind semnificativ mai puternică.

CORTICOIZII

Acțiunea imunosupresoare a corticosteroizilor este cunoscută de multă vreme şi are la baza mecanisme multiple. Hormonii steroizi împiedică proliferarea limfocitelor T ca răspuns la prezența antigenilor străini, interferând atât cu eliberarea de Interleukina-2, cât şi cu răspunsul limfocitar la Interleukina-2. De asemenea, steroizii au şi un puternic efect antiinflamator nespecific, ceea ce contribuie la diminuarea magnitudinii rejetului. Efectele adverse sunt binecunoscute: hiperglicemie, osteoporoza, edeme, slăbiciune musculară, tulburări de comportament. Steroizii pot fi administrați atât oral cât şi parenteral.

ANTICORPII MONOCLONALI

Muromonab-CD3 (OKT3) este produs de şoarece şi are acțiune specifică împotriva complexului CD3, care la rîndul lui face parte din structurile care recunosc antigenul de pe suprafața limfocitelor T. Administrarea de OKT3 duce depletia rapidă a limfocitelor T din circulație.

Efectele adverse sunt importante: febră, tahicardie şi chiar edem pulmonar. Preventiv se administrează steroizi în doze mari înaintea tratamentului cu OKT3 care nu va fi prelungit mai mult de 10-14 zile. Un alt efect nedorit este apariția de anticorpi anti-OKT3, ceea ce limitează posibilitatea unei reutilizări a drogului. Preparatul existent de OKT-3 nu poate fi administrat decât intravenos, doza fiind de 5 mg/zi.

Basiliximab (Simulect®) şi daclizumab (Zenapax®) sunt anticorpi monoclonali himerizaţi, blocanţi ai receptorilor pentru IL-2, utilizaţi mai recent în imunosupresie atât în inducţie, cât şi menţinere. Utilizarea acestora reduce semnificativ rata de rejet acut şi nevoia de puls-terapie.

GLOBULINELE ANTILIMFOCITARE ŞI ANTITIMOCITARE (ALG, ATG)

Sunt preparate prin administrarea de limfocite umane la cai sau la iepuri. Rezultă un grup heterogen de anticorpi, care pot fi ultilizati în imunosupresie. Tratamentul durează 10–14 zile şi se administrează intravenos.

CICLOFOSFAMIDA

Este un agent alchilant cu efect citotoxic faţă de celulele cu proliferare rapidă prin alterarea structurii ADN-ului. Efectele sale imunosupresoare se manifestă în special asupra răspunsului imun umoral, indicaţia principală fiind, deci, în cazuri de rejet cu mecanisme umorale (xenografe, rejet hiperacut).

RAPAMICINA (SIROLIMUSUL ®)

Este un nou medicament imunosupresor care s-a dovedit a fi un potent agent imunosupresor. Inhibă proliferarea limfocitelor T indusă de citokine si antigenele celulare ale grefei. Spre deosebire de inhibitorii calcineurinei, sirolimusul nu determină nefrotoxicitate acută sau cronică. Efectele adverse sunt hiperlipemia, trombocitopenia şi pneumonia interstiţială. Unele studii au observat o incidenţă crescută a trombozei arterei hepatice, ceea ce poate limita utilizarea precoce posttransplant a acestui imunosupresor [8, 67, 68].

Schemele terapeutice cele mai utilizate sunt reprezentate de tripla terapie [inhibitor de calcineurină – prograful de elecţie în cazul transplantului hepatic –, antimetabolit şi corticosteroizi).

În practică se utilizează:

- Prograf + CellCept + Medrol
- Neoral+ CellCept + Medrol
- Prograf +CellCept
- Prograf + Daclizumab

După 3 luni se renunţă la CellCept, iar la un an tratamentul imunosupresor se bazează doar pe Prograf sau Neoral. De asemenea, există anumite studii care arată posibilitatea renunţării complete la imunosupresie în cazuri selecţionate [69].

Cea mai recentă combinaţie de imunosupresoare include utilizarea dozelor mici de tacrolimus şi rapamycina (Sirolimus®). Studii preliminare au arătat că incidenţa rejetului a scăzut la 15–18% prin utilizarea acestei asocieri de imunosupresoare [8].

INDICAŢII ŞI CONTRAINDICAŢII ALE TRANSPLANTULUI DE FICAT

INDICAŢII

În prezent au fost definite trei categorii majore de indicaţii ale transplantului hepatic:

1. boli terminale ale ficatului (decompensarea funcţiei hepatice fiind progresivă sub un tratament medical corect) – fig. 51.152;
2. insuficienţa hepatică acută;
3. afecţiuni metabolice hepatice care nu au alternativă terapeutică.

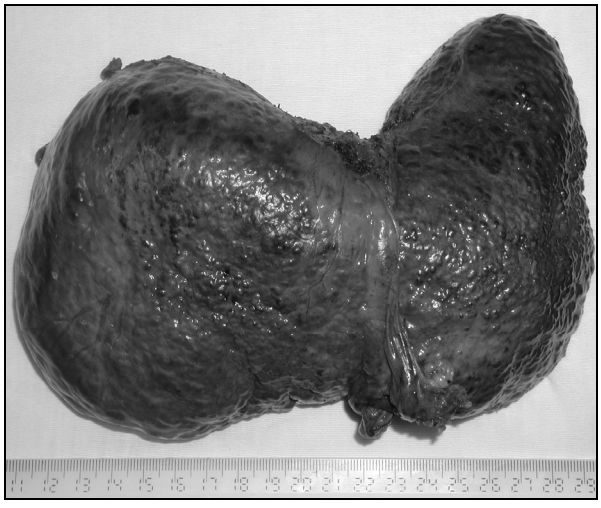


Figura 51.152. Ciroza hepatică – aspect macroscopic.

Conform Registrului European de Transplant Hepatic care cuprinde 33 845 pacienţi adulţi cu ciroză, transplantaţi în perioada 1988–2005, indicaţiile principale pentru transplant au fost [70]:

– ciroza virală 41 %

– ciroza alcoolică 33%
– ciroza biliară primitivă 11%
– ciroza criptogenetică 8%
– ciroza posthepatită autoimună 4 %
– ciroza biliară secundară 1%
– alte afecțiuni 1 %

Hepatopatii cronice

Până nu demult, ordinea în care pacienții primeau un ficat de la un donator decedat era stabilită pe baza scorului Child-Pugh (tabelul 51.8) şi a timpului scurs de la admiterea pe lista de aşteptare.

Tabelul 51.8

Clasificarea Child-Pugh [71]

Parametrii clinici şi biochimici	**1 punct**	**2 puncte**	**3 puncte**
Gradul encefalopatiei	absentă	1 si 2	3 si 4
Ascita	absentă	redusă	moderată
Bilirubina (mg/dl)	1 - 2	2 - 3	> 3
Albumina (g/l)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Timpul de protrombină (sec > nl)	1 - 4	4 - 6	> 6

Clasa Child-Pugh: **A = 5–6 pct, B = 7–9 pct, C > 9pct.**

Pacienții cu scor Child-Pugh mai mare sau egal cu 7 înregistrează o rată de supraviețuire la un an de 90 % sau mai puțin, motiv pentru care erau acceptați pe lista de aşteptare, având indicație de transplant hepatic.

Deoarece aceste criterii implicau şi parametri subiectivi în stabilirea ordinii de alocare a organelor disponibile, iar mortalitatea pe lista de aşteptare a fost destul de ridicată, din 1998 UNOS (*United Network for Organ Sharing*) realizează o clasificare mai eficientă a priorităților de transplant, bazându-se atât pe scorul Child-Pugh, cât şi pe prezența complicațiilor (tabelul 51.9).

Tabelul 51.9

Clasificarea UNOS [72]

STATUS 1	Insuficiența hepatică acută Pacienți transplantați cu non-funcție primară a grefei
STATUS 2A	Hepatopatii cronice ce necesită admisie în secție de terapie intensivă, cu scor Child ≥10 Hepatopatii cronice, cu scor Child ≥10, asociate cu una din complicațiile: hemoragie variceală non-responsivă la tratament sindrom hepato-renal ascită refractară encefalopatie hepatică avansată
STATUS 2B	Hepatopatii cu scor Child ≥10 ce necesită spitalizări scurte Hepatopatii cu scor Child ≥ 7, asociate cu: – ascită refractară – hemoragie variceală non responsivă la tratament – sindrom hepato-renal – colangită recurentă sau creştere deficitară la pacienții pediatrici Hepatocarcinomul, indiferent de scorul Child
STATUS 3	Hepatopatii cronice ce necesită îngrijire medicală permanentă, având scorul Child între 7 şi 10, dar care nu întrunesc criteriile de la 2B

Şi în aceste condiții, evaluarea pacienților rămânea influențată de elemente subiective şi greu cuantificabile. Începând din 2002, a fost acceptat în multe țări scorul MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Acest scor a fost inițial (în 1999) conceput pentru aprecierea supraviețuirii pe termen scurt a pacienților cu hipertensiune portală care au beneficiat de TIPS (*transjugular intrahepatic*

porto-systemic shunt), dovedindu-se ulterior o scală înalt predictivă şi pentru riscul de deces al pacienţilor aflaţi pe lista de aşteptare. Se calculează pe baza bilirubinei (Bil–mg/dl), INR-ului şi a creatininei serice (Cr–mg/dl) conform următoarei formule matematice:

$$[\ 0{,}9750020 \times \log_e Cr + 0{,}378 \times \log_e Bil + 1{,}120 \times \times \log_e INR + 0{,}643\ ] \times 10$$

Scorul MELD defineşte patru clase de risc: mic (scor ≤ 9), mediu (10–19), înalt (20–29) şi foarte înalt (30–39). Acest scor înlocuieşte statusurile 2A, 2B şi 3 din clasificarea UNOS şi permite evaluarea continuă a severităţii bolii şi a riscului de deces, fiind recalculat pentru fiecare pacient la intervale standardizate (tabelul 51.9).

Tabelul 51.9

Intervalele de recalculare a scorului MELD [72]

Scor MELD	Recalcularea scorului	Analize nu mai vechi de
> 25	la fiecare 7 zile	48 ore
19 – 24	la fiecare 30 zile	7 zile
11 – 18	la fiecare 90 zile	14 zile
≤ 10	în fiecare an	30 zile

Pentru pacienţi având acelaşi scor MELD se va lua în calcul timpul de aşteptare înregistrat.

Este foarte important de stabilit momentul operaţiei („*timing of transplantation*"). În perioada de pionierat, transplantul era efectuat numai în cazul unor hepatopatii aflate în stadiul teraminal, însoţite, de regulă, şi de alte insuficienţe organice. Se explică, în parte, rezultatele nefavorabile înregistrate la aceşti pacienţi.

Odată cu perfecţionarea tehnicilor chirurgicale şi cu descoperirea unor imunosupresoare eficiente, operaţia nu mai era grevată de o mortalitate şi morbiditate atât de mare. Ca atare, indicaţiile de transplant au fost extinse şi asupra unor bolnavi cu ciroză, dar care nu sunt neapărat în stadiul terminal (grupul 2B sau 3 UNOS, sau scor MELD < 24). Caracterul invalidant al bolii (pacientul nu-şi poate îndeplini în bune condiţii activităţile curente) a devenit din ce în ce mai mult o indicaţie chirurgicală.

Insuficienţa hepatică acută

La pacienţii cu insuficienţă hepatică acută, obiectivele terapeutice sunt :

- prevenirea leziunilor neurologice ireversibile;
- asigurarea timpului necesar pentru posibila reluare a funcţiei ficatului nativ;
- menţinerea pacienţilor într-o condiţie satisfăcătoare până la transplant [8].

Indicaţiile transplantului la bolnavii cu insuficienţă hepatică acută sunt destul de bine codificate în prezent [6].

În cazul pacienţilor cu intoxicaţie cu paracetamol (acetaminofen) criteriile acceptate sunt:

- pH< 7,3 sau
- INR > 6,5 şi creatinina serică > 3,4 mg/dl.

Pentru ceilalţi pacienţi criteriile sunt:

1. INR > 6,5 sau
2. trei din următoarele variabile:
   - vârsta sub 10 ani, sau peste 40 ani;
   - etiologie: hepatita non-A, non-B, hepatita secundară halotanului, reacţii idiosincrazice la medicamente;
   - durata icterului ce precede encefalopatia (7 zile);
   - INR > 3,5;
   - bilirubina serică > 17,6 mg/dl.

Dificultatea majoră o constituie stabilirea momentului operator, care nu trebuie ales prea devreme, când încă mai există şanse ca leziunile hepatice să poată fi recuperate spontan, dar nici prea târziu, datorită riscului de instalare a unor leziuni cerebrale ireversibile [73–78]. În insuficienţa hepatică fulminantă a fost propus şi aplicat cu succes conceptul APOLT (*auxiliary partial orthotopic liver transplantation*), care s-a dovedit a fi un mijloc eficient de tratament al

edemului cerebral cu potențial letal, permițând în acelaşi timp regenerarea ficatului nativ.

Indicațiile APOLT sunt:

- vârsta sub 50 de ani;
- formele fulminante de insuficientă hepatică acută;
- prezența activității electrice pe EEG;
- absența cirozei sau a fibrozei extensive la nivelul ficatului nativ.

Este de preferat ca APOLT să se efectueze în cazul insuficienței hepatice reversibile (VHA, VHB, intoxicații medicamentoase etc.). S-a constatat că transplantarea lobului drept este de preferat, aceste grefe părând să fie mai active metabolic. Persistă încă numeroase controverse în legătură cu necesitatea explantării grefei după reluarea funcției ficatului nativ; există autori care recomandă abandonarea grefei care se va atrofia prin oprirea imunosupresiei [79–83].

Ficatul artificial sau bioartificial a reuşit în unele cazuri să mențină pacienții într-o condiție acceptabilă până când s-a găsit un organ compatibil. Principalul efect clinic obținut prin această metodă a fost îmbunătățirea statusului neurologic, mai ales că utilizarea sedativelor în insuficiența fulminantă este de evitat. S-a constatat o scădere semnificativă a nivelului seric al bilirubinei şi al transaminazelor, dar nu şi a altor produşi ai metabolismului hepatic. Cu toate acestea ficatul artificial sau bioartificial nu s-a dovedit capabil să mențină pacienții în viață până la reluarea funcției ficatului nativ [79, 84].

Transplantul de hepatocite a fost propus ca metodă terapeutică în insuficiența hepatică fulminantă, fără să se obțină rezultate notabile [8, 85, 86].

În insuficiența hepatică fulminantă, indiferent de etiologie, de multe ori se preferă ablația ficatului bolnav, chiar dacă un alt organ nu e disponibil în momentul respectiv. De regulă se remarcă o ameliorare a condiției pacientului după hepatectomie, ceea ce permite transplantarea unui nou ficat, cu condiția ca intervalul scurs să nu fie prea lung (deşi astfel de pacienți au fost transplantați cu succes şi după 41 de ore) [87].

CONTRAINDICAȚII

Contraindicații absolute

În ceea ce priveşte contraindicațiile transplantului de ficat, ele au evoluat în ultimii ani, iar unele care erau inițial considerate ca absolute (de exemplu, tromboza de venă portă) au devenit relative. În prezent, sunt considerate absolute următoarele contraindicații:

- infecția cu HIV (deşi în unele centre e considerată relativă) [88];
- neoplazii extrahepatice;
- cancere hepatice avansate sau agresive (G3, colangiocarcinom);
- sepsis necontrolat;
- boli cardio-pulmonare în stadii avansate;
- hipertensiunea pulmonară severă;
- alcoolismul activ sau dependența de droguri;
- incapacitatea de a respecta tratamentul imunosupresor;
- afectare cerebrală ireversibilă.

Contraindicațiile relative

Contraindicațiile relative ale transplantului hepatic sunt considerate:

- hepatita B cu antigen HBe pozitiv şi ADN pozitiv: la aceşti bolnavi s-a observat o rată mare a recidivei după transplant [89]. Această rată poate fi scăzută cu ajutorul profilaxiei cu interferon alfa şi imunoglobulină specifică, însă acest tratament este foarte costisitor şi trebuie făcut pe termen lung [90, 91]. Spre deosebire de hepatita B, infecția cu virus C nu constituie o contraindicație a transplantului, întrucât recidiva pe ficatul transplantat, chiar dacă apare, îmbracă de regulă forme blânde şi nu ajunge întotdeauna la ciroză [92–94];
- tromboza de venă portă: este o condiție care poate fi surmontată fie prin trombectomie, fie prin realizarea unui *by-pass* între vena mezenterică superioară a primitorului şi vena portă a ficatului donatorului;
- vârstele extreme: transplantul hepatic efectuat în primul an de viață este asociat cu

o rată joasă de supraviețuire şi trebuie evitat; peste 60 ani morbiditatea şi mortalitatea sunt crescute [95];
- cancerul hepatic (fig. 51.153): rezultate relativ bune au fost obținute totuşi la bolnavii cu carcinom hepatocelular grefat pe ciroză atunci când tumora primară nu a depăşit 5 cm, sau când dimensiunile sale au fost reduse prin tratament neoadjuvant la mai puțin de 5 cm, sau atunci când au existat cel mult 3 tumori hepatice, nici una depăşind 3 cm diametru – criteriile MILANO [96–102]; rezultate bune au fost obținute datorită transplantului şi la bolnavii cu metastaze hepatice provenite de la tumori neuroendocrine [103];
- intervenții anterioare în sfera biliară: la aceşti bolnavi este nevoie de o disecție mai laborioasă, dar care poate fi făcută de o echipă chirurgicală antrenată;
- tuberculoza activă, mai ales netratată [104].
- sindromul hepato-pulmonar, considerat la începutul chirurgiei de transplant hepatic o contraindicație absolută pentru operație, se admite că acesta este cel mult o contraindicație relativă, ba chiar o indicație pentru transplantul de ficat în prezent (operația de transplant ducând la reversibilitatea sindromului) [105–108].

Figura 51.153. Hepatocarcinom grefat pe ciroză VHC.

EVALUAREA PREOPERATORIE

1. EVALUAREA PRIMITORULUI

Mai multe obiective sunt urmărite în cadrul acestei etape.

Pacienții sunt listați în funcție de grupul de sânge şi Rh – compatibilitatea în sistem ABO fiind necesară în transplantul hepatic. Se stabileşte apoi diagnosticul exact al hepatopatiei. Acest lucru se realizează prin teste specifice fiecărei boli:

1. ciroze virale – markeri virali (Ag HBs, AND-VHB, Ag HBe ; Ac-VHC, ARN-VHC; Ac-VHA – IgM şi IgG);
2. boli metabolice:
   a. hemocromatoza – fierul plasmatic şi capacitatea de legare a fierului
   b. boala Wilson – ceruloplasmina serică, cupremie şi cuprurie
   c. deficitul de alpha-1 antitripsină – dozarea acestei enzime
   d. hipercolesterolemia familială tipul II A – receptori LDL
   e. glicogenoze tipul IA şi IV – glucozo-6-fosfataza
3. hemofilia tipul A şi B – factorul VIII, respectiv IX
4. ciroza biliară primitivă sau colangita sclerogenă primară – vitamina A şi 25-hidroxi-vitamina D; pentru ultima se recomandă şi CA19-9.
5. carcinom hepatocelular – alfa-fetoproteina
6. ciroza alcoolică sau toxică – consumul de alcool, izoniazida, metildopa, nitrofurantoin etc.
7. hepatita autoimună
   a. tipul 1: anticorpi antinucleari (ANA) şi/sau antimuşchi neted (ASMA)
   b. tipul 2: anticorpi antimicrosomali (ficat şi rinichi) (Anti-LKM1)
   c. tipul 3: anticorpi antiantigen solubil al ficatului (Anti-SLA) sau antiantigen hepatic şi pancreatic (Anti – HP) [6].

Uneori este necesară puncția bioptică hepatică, fie pentru stabilirea diagnosticului, fie pentru aprecierea severității leziunilor.

Foarte importante sunt evaluarea funcției hepatice, răsunetul asupra celorlalte organe, patologia asociată, toate acestea necesitând de multe ori consulturi interdisciplinare (cardiolog, oncolog, psihiatru, nefrolog, endocrinolog etc.). Investigațiile utile şi obligatorii în acest sens sunt:

1. Datele de laborator – hemoleucograma, probele de coagulare (AP, INR, APTT), transaminazele, bilirubina (totală, directă),

fosfataza alcalină, gama-glutamil-transpeptidaza, proteinele totale, albumina serică, electroforeza, lipidele, colesterolul şi fracţiile acestuia (LDL, HDL), glicemia, amilaza, lipaza, ureea şi creatinina (serică), ionograma serică şi urinară, amoniemia.

2. Ecografia abdominală (evidenţiază ascita, litiaza colecisto-coledociană, tumorile intra- şi extrahepatice) şi ecografia Doppler pentru vasele pediculului hepatic şi venele hepatice.
3. Tomografia computerizată completă (toracică, abdominală, pelvină, cerebrală) uneori cu reconstrucţie vasculară – examenul abdominal (în cazul tumorilor hepatice – precizează localizarea, numărul, dimensiunile, invazia vasculară, prezenţa adenopatiilor; decelează neoplaziile extrahepatice, trombozele vasculare – la nivelul venei porte, a venelor hepatice etc.).
4. Colangio- şi angioRM (mai ales ultimul examen este util în descoperirea unor anomalii vasculare cum ar fi: ligamentul arcuat compresiv de la originea trunchiului celiac care poate obliga chirurgul la un anumit tip de reconstrucţie arterială, sau anevrismul de arteră splenică, care datorită riscului vital impune rezolvarea lui prin rezecţia acestuia sau splenectomie în timpul operaţiei de transplant).
5. Radiografia pulmonară (poate evidenţia cardiomegalia, pleurezia, edemul pulmonar, leziunile parenchimatoase) şi probele ventilatori.
6. Endoscopia digestivă superioară stabileşte gradul varicelor esofagiene sau gastrice, prezenţa gastropatiei portale sau a metaplaziei Barrett.
7. Colonoscopia (decelează polipii, exclude neoplazia, evaluează boliile inflamatorii ale intestinului la pacienţii cu colangită sclerogenă primară).
8. IDR la PPD (pentru diagnosticul tuberculozei).
9. Examenul urinei – urocultura, proteinuria, sedimentul celular.
10. Examenul ascitei – bacteriologie, celularitate.
11. Coprocultura şi examenul coproparazitologic.
12. Markerii virali: citomegalovirus (Ac CMV-IgM şi IgG, Ag pp65), virusul Epstein-Barr (EBV), virusul herpes simplex (HSV-1 şi HSV-2), virusul varicelozosterian (VZV), virusul imunodeficienţei umane (HIV).
13. Markerii tumorali: antigen specific prostatic (PSA) dacă PRIMITORUL este bărbat peste 50 ani.
14. Mamografia şi testul Papanicolau pentru femei.
15. Consult oncologic în cazul cancerului hepatic sau când există cea mai mică suspiciune de cancer extrahepatic.
16. Consult cardiologic: ECG (evidenţiază anomaliile de ritm şi conducere, hipertrofia de ventricul stâng, leziunile ischemice sau de infarct), monitorizarea tensiunii arteriale, ecografia cardiacă, eventual coronarografia şi cateterismul cardiac (identificarea hipertensiunii pulmonare).
17. Consult psihiatric – mai ales la pacienţii alcoolici deoarece post-transplant reluarea consumului de alcool conduce rapid la pierdea grefei; de asemenea trebuie stabilită complianţa individului la tratament, sevrajul etanolic fiind necesar pentru includerea pe lista de aşteptare.

Consimţământul scris al primitorului, dat în prezenţa medicului şef al secţiei în care este operat şi a doi martori.

Obiectivul principal înaintea transplantului este menţinerea pacientului într-o condiţie foarte bună. Acest lucru nu e uşor de realizat şi presupune controlul complicaţiilor ce derivă din hipertensiunea portală (problemă comună a pacienţilor cu ciroză).

1. **Ascita** este controlată iniţial prin restricţie de sodiu şi diuretice (spironolactona şi furosemid). Ascita refractară poate fi tratată prin paracenteze repetate (dezavantaje – risc de contaminare bacteriană, pierderi masive de proteine, inducerea sindromului hepatorenal), prin şunt peritoneo-venos (care se poate complica cu infecţii, coagulare intravasculară diseminată, obstrucţia şuntului, insuficienţă cardiacă congestivă) şi mult mai eficient prin TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Ascita

este considerată necomplicată când gradientul concentrației de albumină ser – ascita este mai mare de 1,1 g/dl, când numărul de neutrofile este mai mic de 250/ml, când culturile bacteriene şi citologia sunt negative.

2. **Peritonita bacteriană** spontană are o prevalență de 10–15%, are tendință mare la recurență şi se asociază cu o mortalitate mare. Aceasta complicație este sugerată de un număr de neutrofile > 250/ml, iar culturile sunt pozitive în 60–80% din cazuri pentru bacterii aerobe Gram-negative (monomicrobiene). Ca antibiotic se preferă cefalosporinele de a 3-a generație (cefotaxim), administrate în medie 5 zile, fiind necesar controlul microbian al lichidului de ascită la sfârşitul tratamentului. Pentru a preveni recurența acestei complicații s-a propus antibioticoterapie profilactică cu norfloxacină sau biseptol [6].
3. **Hemoragiile digestive superioare** prin efracția varicelor eso-gastrice necesită tratament de urgență. Metodele utilizate sunt: sclerozare şi/ sau bandare endoscopică, montare de sondă Blakemore, şunt chirurgical sau TIPS. Administrarea de vasopresină sau terlipresină poate fi de folos în timpul sângerării. Pentru prevenirea HDS se administrează beta-blocante neselective (propranolol, nadolol) asociate sau nu cu nitrați, cu rezultate relativ bune.
4. **Encefalopatia hepatică** sugerată clinic de flapping-tremor, asterixis, confirmată prin teste de laborator (amoniemie serică crescută), poate fi spontană, dar de cele mai multe ori este precipitată de un eveniment medical. Principalele cauze de agravare sunt: peritonita bacteriană spontană, hemoragiile digestive superioare, azotemia, medicația sedativă şi tranchilizantă, constipația şi dieta bogată în proteine. Tratamentul obişnuit constă în neomicină, lactuloză şi restricție proteică.
5. **Sindromul hepato-renal** este caracterizat prin azotemie şi oligurie (< 500ml/zi) asociate cu o concentrație scăzută de sodiu în urină (< 10 mEq/l). La pacienții cu ciroză şi ascită probabilitatea de a dezvolta acest sindrom este de 18% în primul an şi aproape 40% după 5 ani. Factorii predictivi admişi sunt: ficatul de dimensiuni reduse, activitatea reninei plasmatice ridicată şi nivelul scăzut al sodiului seric. Diagnosticul diferențial se face cu necroza tubulară acută, nefrotoxicitatea aminoglicozidelor şi boala renală intrinsecă cronică. Tratamentul constă în măsuri energice de reechilibrare, fiind necesare şi hemodializa sau hemofiltrarea.
6. **Carcinomul hepatocelular** se asociază mai frecvent cu ciroza VHC, VHB şi hemocromatoza, dar poate să apară şi pe ficat sănătos. Oncologul decide tratamentul chimioterapic (pre-, intra- şi postoperator). În aşteptarea grefei se pot realiza o serie de proceduri, precum chemoembolizarea, rezecția chirurgicală, distrucția tumorală percutanată şi mai puțin terapia sistemică. Parametrii care se urmăresc sunt dimensiunile şi numărul tumorilor, valorile markerilor tumorali.
7. **Fatigabilitatea şi oboseala cronică** sunt simptome obişnuite ale hepatopatiilor cronice care scad calitatea vieții.
8. **Malnutriția progresivă** este un factor de risc pentru complicațiile posttransplant, mai ales la copii. Este foarte dificil de tratat. Mulți pacienți cu ciroză au intoleranță la glucoză şi necesită un regim restrictiv în glucide; encefalopatia hepatică obligă la restricție proteică şi astfel creşte utilizarea de lipide. O altă problemă este obezitatea care poate fi asociată cu steatoza hepatică non-alcoolică şi ciroza criptogenică, cu risc de recurență post-transplant.

Când stabilim care pacient va primi organul disponibil, două considerente vor fi luate în calcul:

1. Compatibilitatea de grup sanguin în sistem ABO este preferată. Donatorul universal de grup OI poate fi folosit în urgență şi la primitori de alt grup, asumându-ne însă riscurile: sângerarea, non-funcția hepatică, rejetul hiperacut şi complicațiile biliare. Nu

trebuie uitat nici faptul că listele de aşteptare pentru grupul OI sunt cele mai lungi, mortalitatea înregistrată este mare la aceşti pacienţi, ceea ce justifică utilizarea foarte restrictivă a organelor cu incompatibilitate în sistemul ABO.

2. Dimensiunile donatorului şi primitorului trebuie să fie comparabile (circumferinţa abdominală, greutatea corporală şi înălţimea). Plasând un organ prea mare într-un abdomen mic, închiderea acestuia devine imposibilă, ceea ce conduce la creşterea morbidităţii.

2. EVALUAREA DONATORULUI

În condiţiile discrepanţei enorme între necesarul de organe şi numărul redus de donatori, se impune utilizarea pe scara tot mai largă a grefelor marginale.

Donatorul decedat

Teoretic toţi pacienţii diagnosticaţi cu moarte cerebrală sunt potenţiali donatori de organe.

Evaluarea donatorului începe cu examenul clinic, precizarea caracteristicelor demografice, a circumstanţelor care au condus la deces, monitorizarea vasopresoarelor utilizate. Testele hematologice şi biochimice, precum şi *screening*-ul infecţios se repetă ori de câte ori este nevoie.

Este importantă tendinţa pe care o înregistrează *testele hepatice* (transaminazele, BILIRUBINA, GGT, fosfataza alcalină), viabilitatea ficatului putând fi definită prin creşterea sau scăderea acestora. Ideal ar fi ca donatorul să fie stabil hemodinamic, iar perfuzia organelor (TA_m > 70 mmHg) să fie eficientă (reflectată prin diureză şi teste hepatice). Când măsurile terapeutice detemină normalizarea acestor parametri, organul devine utilizabil. Dacă sub tratament modificările se agravează, organul poate fi compromis, iar decizia de transplant trebuie reconsiderată. Ficatul este acceptat dacă celelalte probe (GGT, bilirubina) sunt normale sau foarte puţin modificate. Creşterea transaminazelor poate fi secundară şi socului iniţial, dar corectarea tensiunii arteriale conduce la scăderea acestora. Corectarea *hipersodemiei* (Na seric > 170 mEq/L) este un obiectiv ce trebuie realizat înainte de prelevarea organelor.

Nu există limită de *vârstă* pentru donatori. Deşi ambele extreme pot creşte riscurile postoperatorii, evaluarea cu grijă a donatorului şi selecţia primitorului conduc la optimizarea rezultatelor. Când donatorul are peste 70 ani, utilizarea vasopresoarelor trebuie să fie limitată, iar testele hepatice să fie în limite normale.

Bolile asociate, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială, nu constituie contraindicaţii pentru prelevare de organe.

Screening-ul *viral* este obligatoriu:

- Donatorii cu antigen HBs pozitiv nu sunt acceptaţi deoarece se consideră că infecţia este activă. Dacă există doar expunere la **VHB** (anticorpi HB_c pozitiv, Ag HB_s negativ) riscul de infecţie este prezent, dar mult mai mic. În această situaţie primitorul este informat înainte de a-şi da consimţământul. Utilizarea imunoglobulinei umane anti-VHB este obligatorie posttransplant la toţi cei care primesc un astfel de ficat, indiferent de markerii virali iniţiali.
- Organele de la donatori cu teste pozitive pentru **VHC** sunt utilizate doar pentru primitorii cu ciroză secundară infecţiei cu acest virus (Ac-VHC pozitivi si ARN-VHC pozitiv). Este obligatorie biopsia hepatică şi nu se acceptă ficatul dacă are leziuni de hepatită activă. Dacă primitorul are doar anticorpi pozitivi, iar ARN-VHC este negativ, nu se recomandă transplantul de la aceşti donatori.
- Donatorii implicaţi in activităţi ce pot conduce la infecţie cu **HIV** (homosexualii, prostituatele, consumatorii de droguri iv, deţinuţii, hemofilicii trataţi) sunt consideraţi o categorie specială. Organele acestora sunt utilizate numai la primitori cu speranţa de viaţă foarte redusă fără transplant şi când nu există alte organe disponibile. Este necesară informarea corectă atât a pacientului, cât şi a familiei.
- Donatorii cu markeri pozitivi pentru **CMV** trebuie evitaţi pentru receptorii cu teste negative pentru acest virus, deoarece pot dezvolta posttransplant infecţie primară cu CMV, care uneori evoluează grav chiar dacă se administrează profilactic ganciclovir.

Biopsia hepatică nu este obligatorie decât în unele situații. Dacă moartea s-a produs prin hipo- sau anoxie (de exemplu prin înec), biopsia este necesară datorită riscului crescut de non-funcție a grefei. Când există cea mai mică suspiciune de alterare a parenchimului hepatic (culoarea galbenă, dimensiunile crescute, marginile rotunjite, consistența fermă) se impune biopsia hepatică. Steatoza este un element predictiv pentru funcționarea organului. De aceea ea trebuie cuantificată la donatorii obezi. Limitele acceptate variază între 35 şi 45 % (macrosteatoză) şi trebuie corelate cu vârsta şi utilizarea vasopresoarelor la donator, cu timpul de ischemie rece şi gravitatea bolii la primitor. Microsteatoza nu este o contraindicație pentru prelevarea ficatului.

Donatorul viu

Inițial procedeul a fost aplicat în pediatrie, ulterior şi la adulți.

Avantajele acestei metode sunt :

- timpul de ischemie rece foarte scurt
- posibilitatea planificării intervenției chirurgicale.

Principalele obiective constau în scăderea morbidității şi eliminarea mortalității la donator, în paralel cu optimizarea rezultatelor la primitor [109].

Evaluarea donatorului viu se realizează în mai multe etape (tabelul 51.11) [6]:

Tabelul 51.11

Criteriile de evaluare pentru donatorul viu

ETAPA I	Vârsta între 18 si 60 ani *Screening* inițial: *Relația afectivă cu primitorul* *Compatibilitatea ABO* *Serologie negativă pentru virusurile hepatitice şi HIV*
ETAPA II	Suport psihosocial : *Determinat de echipa de transplant, psihiatrul şi asistentul social* *Absența coerciției asupra donatorului sau a beneficiului material* Evaluarea medicală: *Anamneza şi examenul fizic complet* *Excluderea potențialilor donatori cu boli acute sau cronice care ar creşte riscul operației* Evalurea bioumorală : *Probe hematologice şi biochimice normale; teste funcționale hepatice şi renale normale* *ECG si radiografie pulmonară normală*
ETAPA III	Evaluarea grefei: Tomografie computerizată, rezonanța magnetică: *determină volumetria, exclude prezența tumorilor oculte, precizează anatomia vasculară a ficatului* Arteriografia selectivă: *furnizează informații despre circulația arterială a potențialei grefe*

TEHNICA CHIRURGICALĂ [110]

A. TRANSPLANTUL HEPATIC ORTOTOPIC CU FICAT ÎNTREG

1. **Operația la donator:**
   a. recoltare uni- sau multiorgane
   b. canularea venei porte (prin vena mezenterică inferioară) şi a aortei – fig. 51.154 şi 51.155
   c. heparinizarea donatorului, *cross-clamping*-ul aortei (începe calcularea timpului de ischemie rece), spălarea organelor cu soluție de prezervare şi răcirea lor la 0–4 ºC cu soluții hipotermice şi gheață.

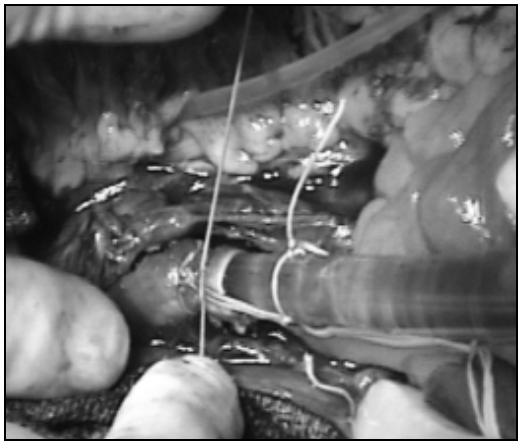


Figura 51.154. Canularea aortei abdominale infrarenale.

2. **Prepararea ficatului pe *back-table*:**
   a. Spălarea grefei prin vena portă, artera hepatică, coledoc cu soluție de prezervare (Wisconsin®, Celsior®, Custodiol®, Euro-Collins®, Viaspan® etc.), organul fiind menținut în lichidul hipotermic, într-un vas steril umplut cu gheață;
   b. Pregătirea structurilor vasculare şi biliare în vederea efectuării anastomozelor – fig. 51.156 – 51.158.

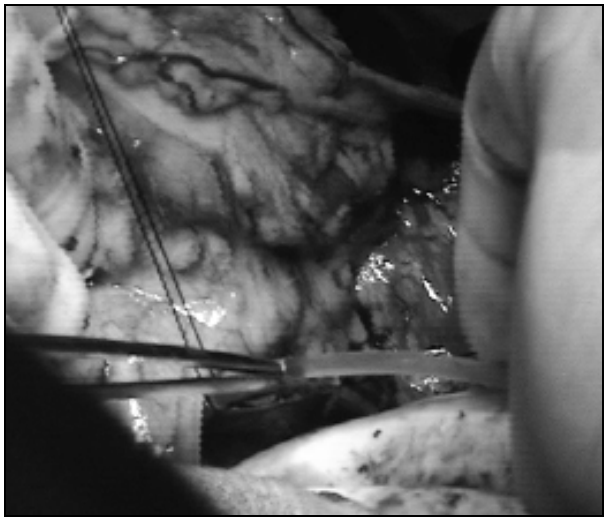


Figura 51.155. Canularea venei porte prin intermediul venei mezenterice inferioare.

Figura 51.156. Prepararea arterei hepatice pe *back-table* (recoltată în bloc cu trunchiul celiac şi un *patch* aortic).

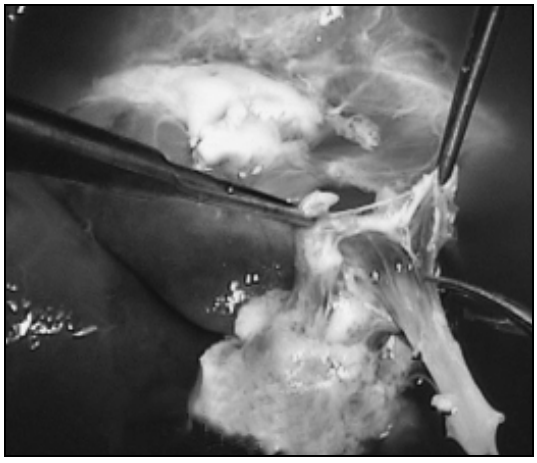


Figura 51.157. Prepararea venei porte pe *back-table*.

Figura 51.158. Prepararea venei cave inferioare pe *back-table.*

3. **Operația la primitor:**
   a. Hepatectomia totală
   b. Faza anhepatică
   c. Reimplantarea grefei (începe timpul de ischemie caldă) – fig. 51.160:
      – refacerea circulației la nivelul venei cave inferioare – fig. 51.161 – (se păstrează sau nu vena cavă retrohepatică a primitorului, realizându-se anastomoze latero-laterale sau termino-terminale); în acest timp se spală ficatul cu soluție de albumină 5% pentru a îndepărta soluția de prezervare (care prin conținutul crescut de potasiu poate induce tulburări majore de ritm);
      – anastomoza porto-portală termino-terminală,
      – se declampează vena cavă inferioară şi vena portă; revascularizarea ficatului se poate asocia cu sindromul de reperfuzie,

– refacerea circulației arteriale (prin tehnici de microchirurgie, reconstrucție arterială);
– anastomoza biliară poate fi realizată printr-o coledoco-coledocoanastomoză (protezată sau nu pe tub Kehr) sau printr-o hepatico-jejunoanastomoză pe ansă în Y à la Roux – fig. 51.161.

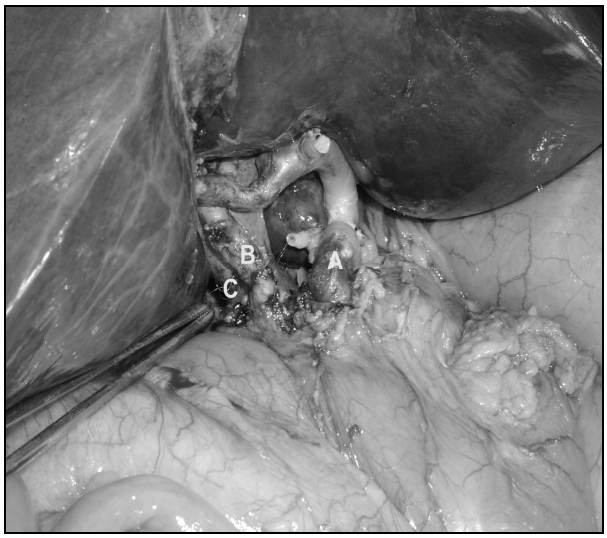


Figura 51.159. Aspect final al anastomozelor arterială (A), biliară (B) şi portală (C).

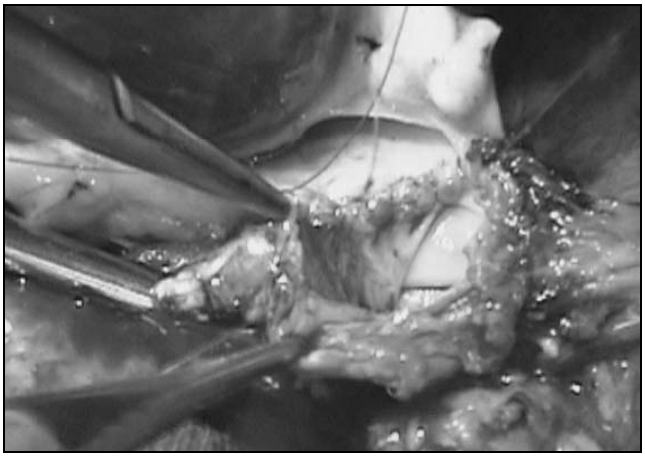


Figura 51.160. Realizarea anastomozei cavo-cave (tehnica prin triangulație).

Figura 51.161. Aspect final al anastomozelor arterială, biliară (la nivelul ei se remarcă prezenţa tubului Kehr) şi portală.

B. ALTE TEHNICI DE TRANSPLANTARE HEPATICĂ DE LA DONATOR DECEDAT

1. **Cu ficat redus** [111]. Această tehnică constă în reducerea volumului ficatului provenit de la un donator decedat adult, cu obținerea unei grefe adaptate pentru transplantare la un primitor pediatric. Prima intervenție cu ficat redus a fost descrisă de către Bismuth în 1984 [22]. Aspectele negative ale acestei tehnici rezidă în lipsa utilizării unei părți, în mod particular mai importantă, de parenchim hepatic şi în privarea primitorilor adulți de o resursă de organe din ce în ce mai insuficientă pentru a satisface cererea. Pe de altă parte, aşa cum a fost deja menționat, recurgerea la această procedură a reprezentat timp de mai mulți ani unica posibilitate de a reduce mortalitatea crescută din lista pacienților pediatrici, în special în decursul primilor doi ani de viață [112–114]. De altfel, din punct de vedere tehnic, această procedură reducea în mod sensibil incidența trombozei arterei hepatice şi a complicațiilor legate de reconstrucția căii biliare, în timp ce toate structurile hilare erau conservate şi utilizate la primitorul pediatric. Impactul acestei tehnici, bazată pe chirurgia segmentară a ficatului, a fost enorm, prin efectele pozitive pe care le-a avut asupra evoluției ulterioare a chirurgiei de transplant hepatic. De fapt, experiența dobândită prin utilizarea ficatului redus şi controversele din ce în ce mai acute asupra aspectelor etice ale corectei utilizări a unei grefe de la donator adult au condus la dezvoltarea tehnicii ficatului împărțit.

Reducerea parenchimului hepatic este realizată pe „*back-table*" prin izolarea structurilor vasculare până la bifurcația arterei şi venei porte şi până la confluența biliară. Aceşti timpi, împreună cu conservarea eventualelor variante anatomice ale arterei hepatice, sunt identici cu cei ai preparării organului pentru transplantul ficatului întreg.

Secțiunea parenchimului este efectuată printr-o tehnică similară celei utilizate în rezecțiile hepatice, după principiile descrise de Couinaud [115, 116].

În această procedură chirurgicală ficatul unui donator adult este redus de volum, obținându-se un hemificat stâng (segmentele I–II–III–IV) sau lobul stâng (segmentele II–III), care vor fi utilizate pentru transplantul pediatric, în timp ce restul parenchimului este îndepărtat. În mod evident, este posibilă obținerea unui hemificat drept (segmentele V–VI–VII–VIII), dar această grefă este dificil de utilizat în transplantul pediatric datorită incompatibilității dimensionale cu primitorul.

În ceea ce priveşte raportul greutății donatorului față de cea a primitorului (*Donor Recipient Weight Ratio* – DRWR), este uşor de reținut că pentru un DRWR de la 1,5 la 5 trebuie utilizat ca grefă hemificatul stâng (segmentele I–II–III–IV), iar de la 5 la 10–14, lobul stâng (segmentele II–III) [117–119]. În principiu, segmentele II şi III ar trebui să fie suficiente pentru un copil cu greutate între 6 şi 20 kg.

2. **Cu ficat împărțit (*in situ* / *ex situ*)** [111]. Disponibilitatea redusă a grefelor pentru primitori adulți, consecutivă aplicării tehnicii ficatului redus, a determinat conflicte şi controverse etice asupra dreptului de a se recurge la această procedură. Discordanța între cererea şi oferta de organe a determinat diversele centre de transplant să exploreze soluții variate pentru utilizarea grefelor de ficat redus la primitorii pediatrici, în mod obişnuit destinate receptorilor adulți. Raia, în Sao Paolo (Brazilia), a încercat să extindă experiența dobândită cu tehnica ficatului redus, recurgând la prelevarea segmentelor II şi III de la un donator în viață, fiind urmat la scurt timp de echipa din Brisbane, de Nagasue în Japonia şi de către Broelsch la Chicago [14, 120–122]. În acelaşi timp, asemeni evoluției naturale a tehnicii reducerii ficatului adult, unele centre chirurgicale au inițiat explorarea posibilității de a divide ficatul astfel încât să se obțină două grefe având ca destinatari un primitor adult şi unul pediatric. Un astfel de procedeu, executat pentru prima dată de către Pichlmayr în 1988, a fost denumit „*Split Liver Transplantation*" şi a început apoi să fie utilizat în multe centre [16, 123]. Experiența inițială cu transplanturile „*split*" a fost puțin încurajată, datorită frecventelor complicații tehnice şi datorită selecției inadecvate a primitorilor, adesea cu risc crescut. Din acest motiv utilizarea transplantului split a devenit sporadică şi a fost abandonată de multe centre. În

alte instituții, în special europene, problema a fost tratată pe baze noi, iar tehnicile chirurgicale au progresat, cu rezultate extrem de pozitive.

În funcție de tehnică, împărțirea ficatului poate fi realizată pe masa chirurgicală („*ex situ*") – fig. 51.162, sau în momentul prelevării de la donatorul decedat („*in situ*"), urmând ca cele două grefe rezultate să fie utilizate fie la un primitor pediatric şi la unul adult, fie la doi adulți.

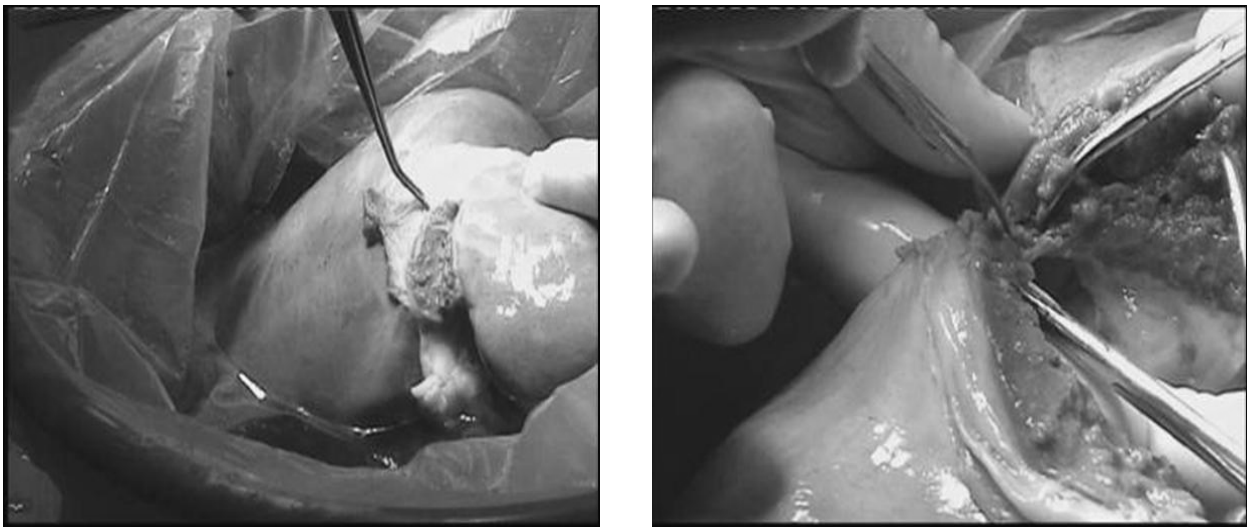


Figura 51.162. Transplantul cu ficat împărțit – împărțirea *ex vivo* (pe *back-table*).

Tehnica „*in situ*", propusă în 1995 de către Rogiers şi colab. [124], pe baza recoltării de la donator viu, evită inconvenientele metodei „*ex situ*":

- durata lungă a procedurii chirurgicale pe „*back-table*";
- durata excesivă a ischemiei reci, în mod particular în cazurile în care una sau ambele grefe trebuie transportate în centre depărtate de locul prelevării;
- reîncălzirea parțială a organului, inevitabilă în timpul manipulării chirurgicale pe „*back-table*", responsabilă de posibile leziuni de ischemie-reperfuzie şi apoi de o non-funcție primară („*primary non function*") sau de o slabă funcționare („*poor function*") a grefei, în special dacă este transplantată la un primitor cu risc [125].

C. DE LA DONATOR VIU [126, 127]:

Aspectele etice ridicate de o intervenție chirurgicală la o persoană adultă care să doneze o parte a unui organ sau un organ întreg unui pacient reprezintă tema unor permanente şi controversate discuții. Desigur că aceste aspecte etice ridicate de acest tip de transplant hepatic nu pot fi neglijate. Ele pun în paranteză principiul hipocratic „*Primum non nocere*". Totuşi, mortalitatea ridicată de pe listele de aşteptare a unei grefe de la cadavru reprezintă argumentul cel mai important care justifică o operație cu risc minim la un subiect sănătos. Prin îmbunătățirea tehnicilor de chirurgie hepatică şi progreselor înregistrate în terapia intensivă peri- şi postoperatorie riscul operator al donatorilor de grefă este foarte mult diminuat, dar nu poate fi în totalitate eliminat, fiind raportat la circa 0,5% – 10 decese raportate.

Selectarea candidaților la donare pentru transplantul hepatic de la donator viu este de cea mai mare importanță. Ea joacă un rol de prim rang în evaluarea riscului unei hepatectomii de recoltare şi reprezintă în acelaşi timp premiza pentru un transplant încununat de succes, cu rezultate bune pe termen lung. Selectarea donatorilor, planificarea minuțioasă a intervenției şi o tehnică chirurgicală corectă reprezintă elementele de bază ale succesului. Deşi tehnica chirurgicală a prelevării unui fragment hepatic de la donator viu a devenit în unele centre o operație standard, efectele curbei de învățare nu sunt de neglijat. Unul dintre obiectivele optimizării

tehnicii îl reprezintă, spre exemplu, scăderea ratei complicațiilor biliare

Prelevarea grefei se face după tehnica rezecțiilor hepatice reglate – fig. 51.163 –, având în plus o deosebită atenție față de elementele bilio-vasculare ale segmentelor hepatice recoltate:

1. **la copii** – în funcție de necesarul de parenchim hepatic, se utilizează fie *lobul stang (segmentele II–III),* fie *hemificatul stâng (segmentele II–III–IV)* – fig. 51.164.
2. **la adulți** – de obicei se recoltează *hemificatul drept* – fig. 51.165.

Figura 51.163. Transplantul cu ficat de la donator viu.

Figura 51.164. Transplantul cu ficat (segmente II–III) de la donator viu.

Figura 51.165. Transplantul cu ficat (hemificat drept) de la donator viu.

EVOLUȚIA POSTOPERATORIE

Perioada postoperatorie poate fi grevată de numeroase complicații.

COMPLICAȚII IMEDIATE (< 3 LUNI):

A. Disfuncțiile grefei

1. Non-funcția primară/disfuncția grefei apare la circa 5% din bolnavi [24] şi determină decesul pacientului prin insuficiență multiplă de organe în lipsa retransplantării. De cele mai multe ori cauzele rămân obscure (calitatea ficatului donorului [128, 129], tehnica de recoltare, erori tehnice în cursul operației la primitor, agresiunea imunologică).
2. Sindromul „*small-for-size*" Sindromul „*small-for-size*" este marcat de o hiperbilirubinemie postoperatorie prelungită cu un deficit de sinteză (creşterea INR-ului simultan cu normalizarea transaminazelor). Situația este caracteristică pentru faza postoperatorie precoce şi are semnificație prognostică nefavorabilă Acest sindrom apare atunci când volumul grefei hepatice este scăzut în raport cu greutatea primitorului. Valorile critice ale raportului între volumul grefei şi greutatea corporală a primitorului (GRBWR) au fost definite de Kiuchi la 0,8 [130] şi de Benheim la 0,85. Atunci când parametrul despre care este vorba este reprezentat de SLV (standard liver volume) după formula lui Urata [119] valorile critice se situează la 40–50 % din valorile anterioare. Benheim descrie sindromul „*small-for-size*" ca un fenomen relativ, care are o legătură cu situația preoperatorie a primitorului. Explicația fiziopatologică constă într-un flux portal ridicat pentru un pat vascular limitat. Corelația între hipertensiunea portală şi sindromul „*small-for-size*" rămâne însă de demonstrat. Este foarte probabil că sindromul „*small-for-size*" reprezintă rezultatul unui complex de factori între care hipertensiunea portală joacă un rol central. Un indice GRBWR mai mic de 0,8 nu este obligatoriu pentru apariția unui sindrom „*small-for-size*", în instalarea căruia pot juca un rol însemnat complicațiile arteriale. Tratamentul se adresează cauzei, respectiv, in cazul fenomenelor de insuficiență hepatica se pot utiliza metode de epurare hepatica („ficat artificial", „ficat bio-artificial") sau a celor de hipertensiune portală (exemplu, şuntul porto-cav).
3. Rejetul în perioada imediată
   - *rejetul **hiperacut*** este foarte rar şi apare imediat după transplant (minute-ore). Reacția este mediată umoral de către anticorpi preformați, agresiunea împotriva ficatului fiind produsă pe calea sistemului complementului. Tratamentul imunosupresor nu este întotdeauna eficient şi pacientul trebuie retransplantat;
   - *rejetul **acut*** este forma comună de rejet ce apare la 50% dintre transplantați în primele 6 săptămâni postoperator. Pacientul poate fi asimptomatic sau poate să prezinte un tablou clinic nespecific (alterarea stării generale, dureri în hipocondrul drept, febra, icter). Diagnosticul de certitudine se obține prin punctie biopsie hepatică. Rejetul acut este o reacție de tip celular, mediată de limfocitele T împotriva celor trei clase de antigene de histocompatibilitate (HLA) cunoscute până în prezent. Hepatocitele, care sunt foarte sărace în antigene HLA de suprafață nu sunt aproape deloc afectate în cadrul rejetului acut, în timp ce epiteliul biliar şi endoteliul venular sunt afectate predominant.

Răspunsul imun de tip celular al gazdei este mediat, în principal, de două tipuri de limfocite:

a. limfocitele CD_4 (celule helper) activate de antigenele HLA din clasa II, având drept rezultat creşterea secreției de IL-2; cele două imunosupresoare majore cunoscute în prezent (ciclosporina şi tacrolimus) îşi bazează efectul pe blocarea secreției de IL-2.
b. limfocitele CD_8 dirijate împotriva antigenelor HLA din clasa I.

Tratamentul rejetului acut se începe prin puls-terapie: administrarea de Solu-Medrol (1g iv/zi, timp de 3 zile). În cazul **rejetului refractar la corticoizi,** este necesar sa marim imunosupresia (cresterea dozei de Prograf, înlocuirea ciclosporinei cu Prograf, asocierea de micofenolat mofetil, utilizarea de anticorpi monoclonali-OKT3, de globuline antilimfocitare si antitimocitare-ALG, ATG).

4. hepatita virală recurentă (VHB, VHD, VHC)
   - **Hepatita B.** Rata de recidivă a hepatitei B post-TH în lipsa unui tratament antiviral este de 80% cu o mortalitate care poate înregistra valori de până la 50%. Forma cea mai severă, fatală în aproximativ 6 luni este hepatita colestatică fibrozantă care apare la 25% din pacienți (mai ales la cei cu activitate virală intensă). Recidiva este explicată prin prezența virusului şi în celulele extrahepatice (splină, măduva osoasă, mononucleare, pancreas). Reinfecția grefei hepatice se înregistrează în prima lună post-TH. Boala, asimptomatică în primele trei luni devine apoi manifestă ca hepatită acută şi progresează către ciroză în mai puțin de un an. Factorul de risc cel mai important pentru reinfecție este activitatea virală pretransplant (ADN-VHB, Ag Hb_e). Tratamentul ideal este cel profilactic (obținerea unui titru optim de anticorpi anti-HB_s). Acest obiectiv se realizează prin imunizare pasivă (administrare post-TH de HBIG – human hepatitis B immune globulin) şi prin terapie antivirală (lamivudină atât pre-TH pentru a realiza un titru nedecelabil de ADN-VHB cât şi post-TH) [131].
   - **Hepatita C** este boala care recidivează cel mai frecvent după TH (histologic hepatita recurentă se înregistrează la aproximativ 50% din pacienți la un an, iar 15–30% din aceştia dezvoltă ciroză în primii 5 ani) [132]. Dintre factorii de risc amintim:
     - nivelul crescut al încărcării virale în perioada pretransplant şi genotipul 1B
     - timp de ischemie rece prelungit
     - donator în vârstă
     - imunosupresia (mai ales preparatele antilimfocitare)
     - episoadele precoce de rejet acut
     - infecția CMV.

Soluția cea mai bună pare a fi terapia combinată (interferon şi ribavirină) [133] care este urmată de răspuns virusologic în 25–30% din cazuri, acesta menținându-se însă în timp doar la 10–15% din pacienți [134]. Majoritatea studiilor au arătat că mai mult de două treimi din pacienții tratați au prezentat efecte adverse importante care au necesitat fie întreruperea tratamentului, fie reducerea semnificativă a dozelor. Retransplantarea pentru recurența acestei boli rămâne controversată datorită rezultatelor slabe.

5. Hepatotoxicitatea indusă medicamentos.

B. Chirurgicale

1. Hemoragia postoperatorie poate fi intraabdominală sau digestivă (ulcere hemoragice, sângerare de la nivelul anastomozelor entero-enterale sau bilio-digestive) şi necesită de cele mai multe ori reintervenție chirurgicală. Este foarte important de evaluat echilibrul fluido-coagulant în contextul diferitelor disfuncții ale grefei, precum şi a tratamentului imunosupresor, şi corectat deficitul prin administrare de plasmă proaspată congelată, crioprecipitat, concentrat trombocitar.
2. Complicațiile vasculare
   - tromboza de arteră hepatică – fig. 51.166– a doua cauză de disfuncție a grefei (2–8%) [135, 136]. Poate fi rezolvată angiografic (injectarea de substanțe fibrinolitice, plasarea unui cateter pentru administratrea de vasodilatatoare), prin intervenție chirurgicală (detrombozare cu sondă Fogarty cu refacerea anastomozei, reconstrucție arterială prin intermediul unui graft) sau se soldează cu retransplantare.
   - tromboza de venă portă – mai rară decât tromboza arterială (1–3%) [137], se manifestă prin insuficiență hepatică şi hipertensiune portală. Tratamentul

constă în funcţie de gradul trombozei în revascularizare (litică, radiologică, chirurgicală) sau retransplantare.
- obstrucţia venelor hepatice/VCI (sindromul de *outflow*) – impune reintervenţia de urgenţă cu refacerea anastomozelor sau retransplantarea
- tromboza venelor hepatice/VCI – necesită tratament diuretic, radiologic (angiografie cu angioplastie), TIPS.

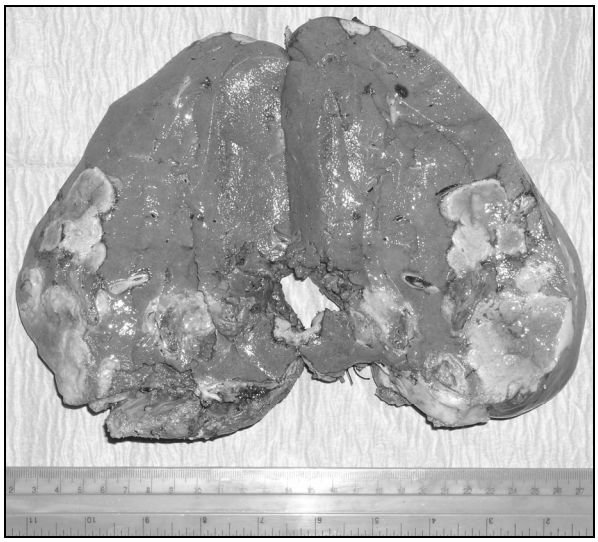


Figura 51.166. Necroza grefei secundară trombozei arterei hepatice.

3. Complicaţiile biliare au fost considerate cândva călcâiul lui Ahile în cazul transplantului hepatic ortotopic, rata mortalităţii asociate fiind de peste 30% [3].
   - fistula anastomotică/biliară – „precoce" – sau dehiscenţa anastomotică/ „tardivă" secundară trombozei de artera hepatică sau extracţiei tubului Kehr. Tratamentul constă în general în reintervenţie chirurgicală şi controlul sursei. Alternativ se poate utiliza ERCP-ul cu plasarea unui stent.
   - stenoza biliară anastomotică – fig. 51.167 – sau ischemică poate fi tratată endoscopic prin ERCP (dilataţie cu balonaş sau plasare de stent) sau, în caz de eşec, reintervenţia chirurgicală. Stenozele biliare multiple necesită în general retransplantare.
4. sepsis intrabdominal: peritonite acute generalizate/localizate, abcese intrahepatice. Tratamentul constă în drenajul acestora fie sub ghidaj imagistic, fie chirurgical.
5. ocluzia intestinală postoperatorie se suprapune ca etiologie peste cea a oricărei intervenţii abdominale, tratamentul fiind instituit ca atare.
6. alte complicaţii: limfocelul, ascita seroasă sau chiloasă.

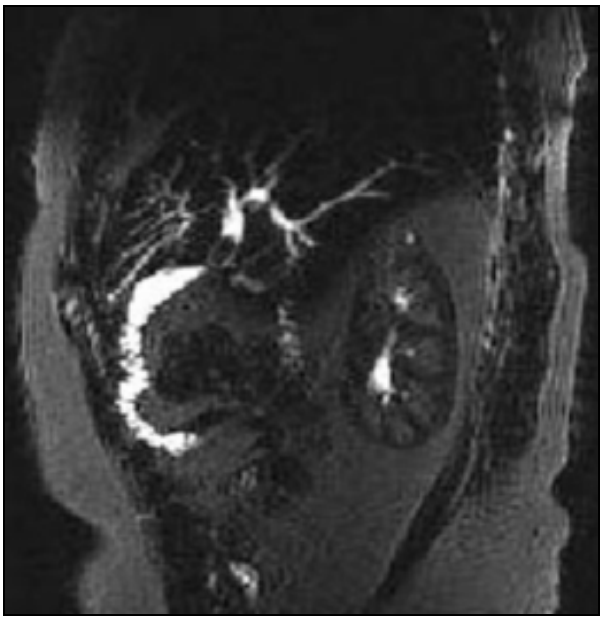


Figura 51.167. Stenoza biliară – aspect colangio-RM.

C. Medicale

1. Infecţiile (bacteriene, virale sau fungice) – incidenţa lor a rămas ridicată (peste 50%). Factorii de risc incriminaţi sunt reprezentaţi de complexitatea intervenţiei chirurgicale, statusul biologic al primitorului şi tratamentul imunosupresor. Infecţiile din prima lună sunt produse mai ales de **bacterii** şi **fungi.** Frecvenţa lor e corelată cu durata operaţiei, cu pierderile de sânge, contaminarea microbiană (de exemplu, în timpul efectuării anastomozei bilio-digestivă) şi cu internarea prelungită în secţia de terapie intensivă. Sunt localizate frecvent la nivelul cavităţii abdominale (peritonite, abcese intrahepatice, peritoneale, colangite), plăgii chirurgicale, aparatului respirator şi tractului urinar. Incidenţa bacteriiemiilor

variază între 21% şi 33% [138]. Bacteriile cel mai frecvent implicate sunt:

1. bacili aerobi Gram-negativi: *Escherichia coli, Enterobacter, Pseudomona*s
2. enterococi
3. anaerobi*: Bacteroides fragilis*
4. stafilococi: *Staphylococcus aureus* şi *Staphylococcus epidermidis*.

Rata infecţiilor cu germeni rezistenţi la antibiotice (enterococ rezistent la vancomicină, stafilococ auriu meticilino-rezistent) este ridicată la pacienţii care au necesitat antibioterapie complexă pretransplant.

Infecţiile fungice invazive sunt produse în primul rând de specii de *Candida* (*Candida albicans, Candida krusei, Candida glabarata)* urmate de *Aspergillus* (localizarea cea mai comună fiind plămânul). Au o frecvenţă ce variază între 5% şi 42%, cu o mortalitate foarte ridicată [139]. Tratamentul constă în antibioterapie şi rezolvarea focarului infecţios.

2. Complicaţiile respiratorii
   a. pneumonia
   b. pleurezia
   c. edemul pulmonar
   d. atelectazia
   e. ARDS
   f. hipertensiunea porto-pulmonară
   g. sindromul hepato-pulmonar
   h. paralizia hemidiafragmului drept.

Riscul de a dezvolta aceste complicaţii este mai mare la candidaţii pentru transplant ce prezentau: malnutriţie severă (topirea masei musculare), ascita masivă, encefalopatie, obezititate, fistula peritoneo-pleurală (pentru pleurezie masivă preoperatorie), paralizie de hemidiafragm drept, boli cardio-pulmonare preexistente (BPOC, sindrom hepato-pulmonar, hipertensiune pulmonară) şi cei cu insuficienţă renală acută. Evaluările radiologice posttransplant decelează in aproximativ 50% din cazuri infiltrate pulmonare, jumatate din acestea suprainfectandu-se (cel mai frecvent cu Stafilococ auriu meticilino rezistent – 27%, *Pseudomonas aeruginosa* – 27% şi *Aspergillus* – 20%). Tratamentul este specific pentru fiecare complicaţie.

3. Insuficienţa renală poate fi secundară: scăderii ratei de filtrare glomerulară (hipovolemie), efectelor toxice sau vasoconstrictive la nivel renal ale drogurilor imunosupresoare şi necrozei tubulare acute (hipotensiune intraoperatorie, transfuzie de sânge sau produşi de sânge, infecţii). Poate fi prevenită sau tratată printr-o reechilibrare hidro-electrolitică corectă, diuretice, evitarea sau reducerea dozelor medicamentelor nefrotoxice, hemodializă.
4. Complicaţii cardiace
   a. hipertensiunea arterială (15–30%)
   b. ischemia miocardică (mai frecvente la pacienţii peste 60 de ani, la diabetici, la obezi, la cei cu hipertensiune arterială sau la cei cu antecedente familiale de boală coronariană);
   c. cardiomiopatia şi valvulopatiile (mai ales stenoza aortică şi insuficienţa valvulară post-endocardita);
   d. aritmia, stopul cardiac şi moartea subită precum şi hipotensiunea şi leziunile ischemice la nivelul sistemului nervos central, pot să apară la pacienţii cu stenoză subaortică hipertrofică idiopatică;

Tratamentul este specific fiecărei complicaţii.

5. Complicaţii neurologice:

– mielinoza centrală pontină (cu formă gravă – sindromul „*locked-in*") poate fi produsă de disfuncţia hepatică severă, de fluctuaţiile rapide de volum sau la nivelul electroliţilor (sodiu); apare, de obicei, la pacienţii care au necesitat terapie intensivă prelungită; se poate evita prin corectarea lentă a diselectrolemiilor (exemplu, hipernatremie);
– convulsiile pot fi secundare tulburărilor electrolitice (magneziu) şi toxicităţii medicamentoase (ciclosporină, tacrolimus). În cazuri rare definesc un eveniment intracranian (hemoragie, traumă, edem cerebral);
– delirul (produs mai ales de ciclosporină sau tacrolimus, asociat cu hipomagneziemie sau hipocolesterolemie);
– edemul cerebral este comun pacienţilor transplantaţi pentru insuficienţa hepatică fulminantă sau ciroza cu encefalopatie avansată.

– hemoragia intracerebrală, hematomul subdural sau epidural (factori de risc: trombocitopenie <10 000-mmc, hipertensiune intracraniană, hipertensiune arterială, traumatisme craniene sau boli cardio-vasculare);
– accidente ischemice determinate de tromboembolism sau de ateroscleroză la nivelul circulației cerebrale.

Tratamentul este specific fiecărei complicații.

6. Tulburări de coagulare
   – trombocitopenia – necesită administrarea de concentrat trombocitar în cazul hemoragiilor active sau se administrează de principiu în cazul scăderii numărului sub 10 000/mmc datorită riscului crescut de hemoragie cerebrală;
   – CID – administrare de plasmă proaspăta congelată, eventual, heparină
   – hemoliza secundară reacției grefă contra gazdă (*graft versus host disease*). Celulele T ale donatorului atacă celulele primitorului care exprimă pe suprafața lor complexul major de histocompatibilitate (la nivelul tegumentului, tractului gastrointestinal şi plămânului). Răsunetul clinic este modest, iar tratamentul constă în reechilibrare hematologică;
7. Complicații metabolice diabetul zaharat – agravarea unuia preexistent sau secundar corticoterapiei, ciclosporinei, tacrolimusului; dislipidemii.

COMPLICAȚII TARDIVE

1. Ale grefei şi ale „actului chirurgical"

- rejet acut – se poate regăsi şi în cadrul acestei perioade
- rejet cronic apare foarte rar în primele 3 luni după transplant, iar un diagnostic cert se poate pune numai după 6 luni. În ultimii ani cifrele înregistrate pentru rejetul cronic au fost de aproximativ 1,3% [6]. Rejetul cronic este asimptomatic până în momentul apariției colestazei. Suspiciunea este ridicată de creşterea fosfatazei alcaline şi a transaminazelor serice. Diagnosticul se bazează pe biopsia hepatică caracteristic fiind dispariția arborelui biliar („*vanishing bile duct syndrome*") şi angiopatia obliterantă [140]. Există studii care sugerează că infecția cronică cu CMV şi hepatita cronică cu VHC se asociază mai frecvent cu rejetul cronic. Rejetul cronic de cele mai multe ori nu răspunde la tratamentul medical (creşterea imunosupresiei) şi determină pierderea grefei;
- abcese hepatice secundare trombozei de arteră hepatică, colangite secundare problemelor biliare (mai ales în cazul anastomozei coledoco-jejunale pe ansă în Y şi a coledoco-coledocoanastomoză protezată pe tub Kehr), infecții intraperitoneale (suprainfecția unor colecții fluide)
- ale terapiei imunosupresoare: infecții virale (CMV, EBV, HHV-6, HBV, HCV, HIV) sau cu germeni oportunişti (*Pneumocystis carinii, Listeria monocytogenes* şi specii de *Aspergillus*). **Peste 6 luni de la transplant** – se pot defini trei grupe de pacienți:
  – 80% dintre ei au avut o evoluție favorabilă post-transplant (fără semne de recidivă a bolii inițiale) şi au risc mai mare pentru infecțiile respiratorii virale (influenza, virusul sincițial respirator, adenovirus);
  – 10%, care au infecții cronice virale (HBV, HCV), pot pierde grefa prin ciroză sau carcinom, în lipsa unui tratament antiviral eficient;
  – 10% din pacienți, cu disfuncție de grefă şi care au necesitat imunosupresie excesivă, au un risc mare de infecții cu oportunişti (*Cryptococcus neoformans, Pneumocystis carinii, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides*. Dintre virusurile implicate în patogenia post-transplant caracteristice sunt *Cytomegalovirus* (CMV) şi virusul Epstein-Barr (EBV).
  – **CMV** – este o sursă majoră de morbiditate şi mortalitate post-transplant. În lipsa unei terapii preventive, incidența acestei infecții poate atinge valori mari

(60%), înregistrând un maxim în săptămâna 4–5 post-operator. Infecția poate fi asimptomatică (decelată prin *screening* viral) sau manifestă clinic: sindrom gripal, simptome gastro-duodenale, colită, pneumonie, hepatită. Primitorii CMV negativi care au fost transplantați cu organe provenite de la donatori CMV pozitivi au un risc mare de a dezvolta boala manifestă clinic [141]. Utilizarea anticorpilor monoclonali (OKT3) şi bolusurile de corticoizi, administrate ca terapie anti-rejet creşte semnificativ riscul de infecție. În aceste situații, se impune tratamentul profilactic cu aciclovir, ganciclovir sau valganciclovir (timp de 3 luni, sub controlul Ag pp65 CMV);

– **EBV** – infecția cu acest virus apare frecvent în luna a 4-a post-transplant şi poate fi primară sau secundară reactivării virusului latent. Clinic se manifestă prin adenopatii, amigdalită şi splenomegalie, iar diagnosticul necesită tomografiei, EDS, biopsiei (de la nivelul adenopatiilor sau mucoasei digestive) si markeri virali (detectarea replicării virale). Infecția EBV se asociază frecvent cu boala proliferativă post-transplant. Tratamentul constă în reducerea imunosupresiei şi administrarea de agenți antivirali, iar când este diagnosticată PTLD se asociază chimioterapie şi imunoglobuline (prognosticul rămânând grav).

2. Medicale (generale)

Aceleaşi ca şi în cazul complicațiilor tardive

– renale, cardio-vasculare, metabolice, neurologice – menționate mai sus;
– osteoporoza/osteodistrofia – datorată bolii care a impus TH (de exemplu, ciroza biliară primitivă) şi/sau corticoterapiei. Pot fi observate fracturi pe os patologic, în special la nivelul vertebrelor. Deşi eficiența lor este discutabilă, pacienților li se pot administra doze mari de calciu şi vitaminã D3.
– boli mieloproliferative – apar la 2% dintre pacienți, la aproximativ 1 an de la transplant. Patogenia PTLD nu este complet elucidată, factorii cei mai frecvenți incriminați fiind tratamentul imunosupresor şi infecția cu virus Epstein-Barr. Prognosticul PTLD este mai sumbru decât cel al limfoamelor nonHodgkiniene *de novo* apărute la pacienții imuno competenți. Terapia constă în reducerea sau suprimarea temporară a imunosupresiei, administrare de antivirale (Aciclovir) şi reechilibrare hematologică;
– neoplaziile – în contextul imunosupresiei s-a observat o incidență crescută a neoplaziilor limfoproliferative (57% față de numai 12% în transplantul renal [142]), cutanate, uterine (col, corp), vulvare, cu agresivitate crescută. Se impune astfel o mai bună supraveghere oncologică (de exemplu, examen Babeş-Papanicolau la 6 luni).

3. Recidiva bolii

– Hepatitele virale au fost discutate în subcapitolul anterior.
– Hepatita autoimună – rata de recidivă este de aproximativ 30%. De cele mai multe ori pacienții sunt inițial asimptomatici, diagnosticul fiind sugerat de creşterea transaminazelor şi stabilit cu certitudine de biopsia hepatică (infiltrat portal mononuclear cu plasmocite şi limfocite, piecemeal necrosis, fără afectarea ductelor biliare sau a endoteliului vascular). Tratamentul constă în creşterea dozei de corticoizi. A mai fost administrată şi azatioprina.
– Colangita sclerogenă primară poate să recidiveze până la 20% din cazuri. Supraviețuirea pare să nu fie afectată semnificativ. Nu există criterii standardizate de diagnostic al recidivei, acestea fiind practic aceleaşi ca şi pentru boala inițială (biopsie, colangiografie). Post-TH aceşti pacienți înregistrează o incidență crescută a complicațiilor tractului biliar, care pot fi secundare atât recidivei, cât şi altor cauze (tromboză de

arteră hepatică, rejet cronic, timp de ischemie rece prelungit, incompatibilitatea în sistemul ABO, soluție de prezervare, angiocolită) tratamentul fiind nespecific ca şi în cazul cirozei biliare primitive [143].

- Ciroza biliară primitivă – recidiva bolii îmbracă forme uşoare (testele biochimice sunt moderat modificate, simptomatologia este frustă, uneori pacientul acuzând doar prurit]. Biopsia hepatică decelează alterări ale ductelor biliare (sugestive sunt leziunile proliferative), infiltrat inflamator cu celule mononucleare în spațiul port, agregate limfoide şi granuloame periportale. Tratamentul nu este standardizat, cel mai frecvent fiind utilizate colestiramina (pentru prurit), acidul ursodeoxicolic (cu rezultate controversate asupra evoluției bolii) şi vitamine liposolubile (când boala se asociază cu hipercolesterolemie şi osteoporoză).
- Ciroza alcoolică – rata de recidivă este de aproximativ 30% chiar şi atunci când perioada de abstinență pre-TH este de 6 luni. Diagnosticul este identic cu al bolii inițiale, biopsia decelând steatoză, fibroză şi ciroză. Este important diagnosticul diferențial cu hepatita steatozică non-alcoolică (care se asociază, de obicei, cu obezitate, diabet sau toxicitate medicamentoasă). Când boala este diagnosticată în fază incipientă, abstinența de alcool poate fi suficientă pentru reversibilitatea leziunilor hepatice. În stadiul de ciroză pacientul necesită retransplant [144].
- Carcinomul hepatocelular – deşi experiențele inițiale au fost puțin încurajatoare, studii recente au arătat că selecția pacienților este un factor crucial care influențează rezultatele post-TH. Dimensiunea (diametrul tumorii peste 5 cm), stadiul (invazia vasculară şi ganglionară) şi gradul de diferențiere celulară (G3) sunt considerați factori de prognostic nefavorabil – criteriile Milano. Toate studiile au arătat o rată mai mică a recidivei după transplant decât după rezecțiile hepatice. Supraviețuirea la 3 ani posttransplant este mult mai mare decât după rezecția hepatică. Supraviețuirea post-TH pare să nu fie influențată de chemoembolizarea transarterială (TACE) sau distrucția cu radiofrecvență. Unele studii au arătat ca TACE este importantă în selecția pacienților cu prognostic mai bun (cei la care s-a obținut „*down-staging*" supraviețuirea la 5 ani a fost mai bună).

SUPRAVIEȚUIREA DUPĂ TRANSPLANT HEPATIC

Supraviețuirea globală a pacienților transplantați este în prezent de circa 87,3% la un an şi de circa 75,5 % la cinci ani, în timp ce supraviețuirea grefei este de 83% la un an şi de circa 67,6 % la cinci ani [145].

Deşi calitatea vieții poate fi marcată de terapia imunosupresoare şi efectele ei secundare (mai ales infecțiile oportunistice şi neoplaziile), pacientul se bucură de o reintegrare familială şi socială excelentă.

Principalele cauze de deces sunt: rejetul, infecția şi cancerul.

Principalele obstacole care limitează în prezent transplantul hepatic sunt în continuare numărul insuficient de donatori şi costul ridicat al operației.

BIBLIOGRAFIE

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, *et al*. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963; 117:659-676.
2. Starzl ET, Demetris AJ. Liver transplantation – a 31-year perspective. Chicago, London, Boca Raton, Littleton: Year Book Medical Publishers, 1990.
3. Stieber A, Popescu I. Transplantul hepatic cu grefă de la cadavru. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 1047-1086.
4. Popescu I, Radan A, Diculescu M, Grintescu I, Antoniu L, Dinica G *et al*. Considerații privind primul transplant hepatic realizat la Spitalul Clinic Fundeni Bucureşti. Infomedica 1997;(8):38-47.
5. Popescu I, Ionescu M, Tulbure D, Ciurea S, Baila S, Brasoveanu V *et al*. Transplantul hepatic ortotopic de la donator cadavru la adult. Experienta Centrului de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic Fundeni. Chirurgia (Bucur) 2005; 100(1):13-26.

6. Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: Lippincot Williams &Wilkins, 2001: 5-34.
7. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 1981; 246(19):2184-2186.
8. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mulligan DC, Spivey JR, Steers JL *et al*. Recent advances in liver transplantation. Mayo Clin Proc 2003; 78(2):197-210.
9. Bismuth H, Samuel D. Indications et resultats de la transplantaton hepatique. Encyclopedie Medico-Chirurgicale (Paris) 1990; 7080 A:1-9.
10. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22(2):213-229.
11. Ringe B. Quadrennial review of liver transplantation. Amer J Gastroenterol 1994; 89:S18-S26.
12. Wiesner RW. Current indications, contraindications and timing for liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Comp., 1996: 71-85.
13. Zota V, Popescu I, Ciurea S, Copaciu E, Predescu O, Costandache F *et al*. Successful use of the liver of a methanol-poisoned, brain-dead organ donor. Transpl Int 2003; 16(6):444-446.
14. Broelsch CE, Whitington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L *et al*. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. Ann Surg 1991; 214(4):428-437.
15. Broelsch CE, Malago M, Testa G, Gamazo CV. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. Liver Transpl 2000; 6(6 Suppl 2):S64-S65.
16. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation einer spende-leber auf zwei empfanger (split liver transplantation) - eine neue methode in der entwicklung der lebersegment trans-plantation. Langenbecks Arch Chir 1988; 373(2):127-130.
17. Furtado A, Tome L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. Transplant Proc 1997; 29(1-2):467-468.
18. Donckier V, El N, I, Closset J, Ickx B, Louis H, Le Moine O *et al*. Domino hepatic transplantation using the liver from a patient with primary hyperoxaluria. Transplantation 2001; 71(9):1346-1348.
19. Popescu I, Simionescu M, Tulbure D, Sima A, Catana C, Niculescu L *et al*. Homozygous familial hypercholesterol-emia: specific indication for domino liver transplantation. Transplantation 2003; 76(9):1345-1350.
20. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Marino IR *et al*. Baboon-to-human liver transplantation. Lancet 1993; 341(8837):65-71.
21. Starzl TE, Tzakis A, Fung JJ, Todo S, Demetris AJ, Manez R *et al*. Prospects of clinical xenotransplantation. Transplant Proc 1994; 26(3):1082-1088.
22. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery 1984; 95(3):367-370.
23. Starzl TE. The „privileged" liver and hepatic tolerogenicity. Liver Transpl 2001; 7(10):918-920.
24. Fabry TL, Klion FM. Guide to liver transplantation. New-York, Tokyo: Igaku-Shion, 1992.
25. Perkins JD, Wiesner RH, Banks PM, LaRusso NF, Ludwig J, Krom RA. Immunohistologic labeling as an indicator of liver allograft rejection. Transplantation 1987; 43(1):105-108.
26. Markus BH, Fung JJ, Zeevi A, Starzl TE, Demetris AJ, Duquesnoy RJ. Analysis of T lymphocytes infiltrating human hepatic allografts. Transplant Proc 1987; 19(1 Pt 3):2470-2473.
27. Kung P. T cell antigen receptor antibodies. Nature 1987; 330(6147):501-502.
28. Hernandez-Fuentes MP, Baker RJ, Lechler RI. The alloresponse. Rev Immunogenet 1999; 1(3):282-296.
29. Sedmak DD, Orosz CG. The role of vascular endothelial cells in transplantation. Arch Pathol Lab Med 1991; 115(3):260-265.
30. Pober JS. Warner-Lambert/Parke-Davis award lecture. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. Physiology and pathology. Am J Pathol 1988; 133(3):426-433.
31. Benichou G. Direct and indirect antigen recognition: the pathways to allograft immune rejection. Front Biosci 1999; 4:D476-D480.
32. Gould DS, Auchincloss H, Jr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. Immunol Today 1999; 20(2):77-82.
33. Denton MD, Davis SF, Baum MA, Melter M, Reinders ME, Exeni A *et al*. The role of the graft endothelium in transplant rejection: evidence that endothelial activation may serve as a clinical marker for the development of chronic rejection. Pediatr Transplant 2000; 4(4):252-260.
34. Behrend M. Immune-adhesion molecules in the prevention of allograft rejection and reperfusion injury. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9(4):789-805.
35. Madri JA, Graesser D. Cell migration in the immune system: the evolving inter-related roles of adhesion molecules and proteinases. Dev Immunol 2000; 7(2-4):103-116.
36. Gonzalez-Amaro R, Sanchez-Madrid F. Cell adhesion molecules: selectins and integrins. Crit Rev Immunol 1999; 19(5-6):389-429.
37. Divate SA. Acute renal allograft rejection: progress in understanding cellular and molecular mechanisms. J Postgrad Med 2000; 46(4):293-296.
38. Fowler DH, Gress RE. Th2 and Tc2 cells in the regulation of GVHD, GVL, and graft rejection: considerations for the allogeneic transplantation therapy of leukemia and lymphoma. Leuk Lymphoma 2000; 38(3-4):221-234.
39. von Bubnoff D, Geiger E, Bieber T. Antigen-presenting cells in allergy. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(3):329-339.

40. Romani N, Ratzinger G, Pfaller K, Salvenmoser W, Stossel H, Koch F *et al*. Migration of dendritic cells into lymphatics-the Langerhans cell example: routes, regulation, and relevance. Int Rev Cytol 2001; 207:237-270.
41. Steinhoff G, Behrend M, Schrader B, Pichlmayr R. Intercellular immune adhesion molecules in human liver transplants: overview on expression patterns of leukocyte receptor and ligand molecules. Hepatology 1993; 18(2):440-453.
42. Pober JS. Immunobiology of human vascular endothelium. Immunol Res 1999; 19(2-3):225-232.
43. Rose ML. Endothelial cells as antigen-presenting cells: role in human transplant rejection. Cell Mol Life Sci 1998; 54(9):965-978.
44. Breidahl AF, Hickey MJ, Stewart AG, Hayward PG, Morrison WA. The role of cellular adhesion molecules in surgery. Aust N Z J Surg 1995; 65(12):838-847.
45. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. Annu Rev Med 1994; 45:361-378.
46. Christopherson K, Hromas R. Chemokine regulation of normal and pathologic immune responses. Stem Cells 2001; 19(5):388-396.
47. Nelson PJ, Krensky AM. Chemokines, chemokine receptors, and allograft rejection. Immunity 2001; 14(4):377-386.
48. Batts KP. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. Liver Transpl Surg 1999; 5(4 Suppl 1):S21-S29.
49. Vierling JM. Immunology of acute and chronic hepatic allograft rejection. Liver Transpl Surg 1999; 5(4 Suppl 1):S1-S20.
50. Libby P, Pober JS. Chronic rejection. Immunity 2001; 14(4):387-397.
51. Labarrere CA, Nelson DR, Park JW. Pathologic markers of allograft arteriopathy: insight into the pathophysiology of cardiac allograft chronic rejection. Curr Opin Cardiol 2001; 16(2):110-117.
52. Waaga AM, Gasser M, Laskowski I, Tilney NL. Mechanisms of chronic rejection. Curr Opin Immunol 2000; 12(5):517-521.
53. Inomata Y, Tanaka K. Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001; 8(4):316-322.
54. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001; 8(4):303-315.
55. Triulzi DJ, Nalesnik MA. Microchimerism, GVHD, and tolerance in solid organ transplantation. Transfusion 2001; 41(3):419-426.
56. Demetris AJ. Immune cholangitis: liver allograft rejection and graft-versus-host disease. Mayo Clin Proc 1998; 73(4):367-379.
57. Sanchez-Izquierdo JA, Lumbreras C, Colina F, Martinez-Laso J, Jimenez C, Gomez R *et al*. Severe graft versus host disease following liver transplantation confirmed by PCR-HLA-B sequencing: report of a case and literature review. Hepatogastroenterology 1996; 43(10):1057-1061.
58. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. Bone Marrow Transplant 2001; 28(2):121-129.
59. Otten HG, Van Dyk AM, Verdonck LF. Prevention of acute graft-versus-host-disease by selective depletion of T cells reactive with minor histocompatibility antigens on epithelial cells. Leuk Lymphoma 2001; 40(3-4):385-391.
60. Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-*versus*-host disease: pathobiology and management. Exp Hematol 2001; 29(3):259-277.
61. Moore SB. Is HLA matching beneficial in liver transplantation? Liver Transpl 2001; 7(9):774-776.
62. Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet 1999; 1(3):334-342.
63. Starzl TE, Murase N, Demetris A, Trucco M, Fung J. The mystique of hepatic tolerogenicity. Semin Liver Dis 2000; 20(4):497-510.
64. Donckier V, Van de SJ, Goldman M, Gelin M. Tolerance in liver transplantation: facts and perspectives. Acta Chir Belg 1997; 97(6):273-276.
65. Fung JJ. Tolerance and chimerism in liver transplantation. Transplant Proc 1997; 29(7):2817-2818.
66. Millis JM, Woodle ES, Piper JB, Bruce DS, Newell KA, Seaman DS *et al*. Tacrolimus for primary tratment of steroid-resistant hepatic allograft rejection. Transplantation 1996; 61(9):1365-1369.
67. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G *et al*. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. Transplantation 2004; 78(2):264-268.
68. Trotter JF. Sirolimus in liver transplantation. Transplant Proc 2003; 35(3 Suppl):S193-S200.
69. Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S *et al*. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. Transplantation 2001; 72(3):449-454.
70. The European Liver Transplantation Registry, www.eltr.org.
71. Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd ed. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders, 2000.
72. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders, 2002.
73. Ascher NL, Lake JR, Emond JC, Roberts JP. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Arch Surg 1993; 128(6):677-682.
74. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. Semin Liver Dis 1996; 16(4):415-425.
75. Lee WM. Management of acute liver failure. Sem Liver Dis 1996; 16:369-378.
76. McCashland TM, Shaw BW, Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. Semin Liver Dis 1996; 16(4):427-433.

77. Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, Tanikawa K, Kumashiro R, Omata M *et al*. A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. Hepatology 1994; 19(5):1065-1071.
78. Washburn KW, Bradley J, Cosimi AB, Freeman RB, Hull D, Jenkins L *et al*. A regional experience with emergency liver transplantation. Transplantation 1996; 61(2): 235-239.
79. Boudjema K, Bachellier P, Wolf P, Tempe JD, Jaeck D. Auxiliary liver transplantation and bioartificial bridging procedures in treatment of acute liver failure. World J Surg 2002; 26(2):264-274.
80. Bismuth H, Azoulay D, Samuel D, Reynes M, Grimon G, Majno P *et al*. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for fulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. Ann Surg 1996; 224(6):712-724.
81. Chenard-Neu M-P, Boudjema K, Bernuau J, Degott C. Axiliary liver transplantation:regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure – a multicenter European study. Hepatology 1996; 23(5):1119-1127.
82. Gubernatis G, Pichlmayr R, Kemnitz J, Gratz K. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report. World J Surg 1991; 15(5):660-665.
83. Putnam C. Invited Commentary (at Gubernatis *et all*.: Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report). World J Surg 1991; 15:665-666.
84. Samuel D, Ichai P, Feray C, Saliba F, Azoulay D, Arulnaden J *et al*. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. Transplantation 2002; 73(2):257-264.
85. Hughers D, Willliams R. Use of bioartificial and artificial liver support devices. Sem Liver Dis 1996; 16:435-444.
86. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S *et al*. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. Ann Surg 1997; 225(5):484-491.
87. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. Ann Surg 1993; 218(1):3-9.
88. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, s s. Transplantation in HIV positive patients. Transplantation 1990; 49: 354-358.
89. O'Grady JG, Smith JM, Davies SE, v v. Hepatitis B virus reinfection after liver transplantation. Serological and clinical implications. J Hepatol 1992; 14:104-108.
90. Davis CL, Gretch DR, Carithers RL. Hepatitis B and transplantation. Infectious Disease Cl of North Am 1995; 9(4):925-941.
91. Tchervenkov JI, Tector AJ, Barkun JS, Sherker A, Forbes CD, Elias N *et al*. Recurrence-free long-term survival after liver transplantation for hepatitis B using interferon-alpha pretransplant and hepatitis B immune globulin posttransplant. Ann Surg 1997; 226(3):356-365.
92. Ferrell LD, Wright TL, Roberts J, Lake J. Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. Hepatology 1992; 16:865-876.
93. Johnson MW, Washburn WK, Freeman RB, FitzMaurice SE, Dienstag J, Basgoz N *et al*. Hepatitis C viral infection in liver transplantation. Arch Surg 1996; 131(3):284-291.
94. Shah G, Demetris AJ, Gavaler JS, Lewis JH, Todo S, Starzl TE *et al*. Incidence, prevalence, and clinical course of hepatitis C following liver transplantation. Gastroenterology 1992; 103(1):323-329.
95. Emre S, Mor E, Schwartz ME, Katz E, Acarli K, Fukuzawa K *et al*. Liver transplantation in patiens beyond age 60. Transplant proceedings 1993; 25(1):1075-1076.
96. Wong LL. Current status of liver transplantation for hepatocellular cancer. Am J Surg 2002; 183(3):309-316.
97. Carr BI, Selby R, Madariaga J, Iwatsuki S, Starzl TE. Prolonged survival after liver transplantation and cancer chemotherapy for advanced-stage hepatocellular carcinoma. Transplant Proc 1993; 25(1 Pt 2):1128-1129.
98. Olthoff KM, Rosove MH, Shackleton CR, Imagawa DK, Farmer DG, Northcross P *et al*. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1995; 221(6):734-741.
99. Schwartz ME. Primary hepatocellular carcinoma: transplant versus resection. Semin Liver Dis 1994; 14(2):135-139.
100. Stone MJ, Klintmalm GB, Polter D. Neoadjuvant chemotheraty and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a pilot study in 20 patients. Gastroenterology 1993; 104:196-202.
101. Van Thiel DH, Carr B, Iwatsuki S, Selby RR, Fung JJ, Starzl TE. The 11-year Pittsburgh experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma: 1981-1991. J Surg Oncol Suppl 1993; 3:78-82.
102. Yokoyama I, Takagi H. Liver transplantation and hepatocellular carcinoma. Semin Surg Oncol 1996; 12(3):212-216.
103. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GF, Flemming P *et al*. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Ann Surg 1997; 225(4):347-354.
104. Chaparro SV, Montoya JG, Keeffe EB, Rhee JT, Small PM. Risk of tuberculosis in tuberculin skin test-positive liver transplant patients. Clin Infect Dis 1999; 29(1):207-208.
105. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. Hepatology 1990; 11:138-142.
106. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. Chest 1994; 105:1528-1537.
107. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome- clincal observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. Chest 1993; 104:515-521.

108. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. Clin Chest Med 1996; 17(1):115-123.
109. Kuo PC, Schroeder RA, Johnson LB. Clinical management of the transplant patient. London, New York, New Delhi: Arnold, a member of the Hodder Headline Group, 2001.
110. Popescu I, Ionescu M., Ciurea S, Brasoveanu V., Hrehoret D., Matei E, Lucescu I., Dorobantu B.- Transplantul hepatic cu ficat intreg. 2007. Bucuresti, Celsius. Enciclopedia de chirurgie
111. Forti D. Transplantul cu ficat redus şi împărţit. În: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 1093-1110.
112. Ong TH, Lynch SV, Pillay SP, Balderson GA, Wall DR, Shepherd R *et al*. Reduced-size orthotopic liver transplantation in children: an experience with seven cases. Transplant Proc 1989; 21(1 Pt 2):2443-2444.
113. Broelsch CE, Whitington PF, Emond JC. Evolution and future perspectives for reduced-size hepatic transplantation. Surg Gynecol Obstet 1990; 171(4):353-360.
114. Esquivel CO, Koneru B, Karrer F, Todo S, Iwatsuki S, Gordon RD *et al*. Liver transplantation before 1 year of age. J Pediatr 1987; 110(4):545-548.
115. Couinaud C. Principes directeurs des hépatectomies réglées. L'anatomie et les définitions. Chirurgie 1980; 106(2):136-142.
116. Houssin D, Couinaud C, Boillot O, Laurent J, Habib N, Matmar M *et al*. Controlled hepatic bipartition for transplantation in children. Br J Surg 1991; 78(7):802-804.
117. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Chisuwa H *et al*. Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. Hepatology 1993; 18(5):1115-1120.
118. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whitington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced-size donor organs. Transplantation 1988; 45(3):519-524.
119. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S *et al*. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. Hepatology 1995; 21(5):1317-1321.
120. Raia S, Nery JR, Mies S, *et al*. Liver transplantation from live donors. Lancet 1989; 2:497.
121. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, *et al*. Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med 1990; 322:1505-1507.
122. Nagasue N, Kohno H, Matsuo S, *et al*. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc 1992; 24:1958-1959.
123. Emond JC, Whitington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS *et al*. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. Ann Surg 1990; 212(1):14-22.
124. Rogiers X, Malago M, Habib N, Knoefel WT, Pothmann W, Burdelski M *et al*. In situ splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. Transplantation 1995; 59(8):1081-1083.
125. Hertl M, Chartrand PB, West DD, Harvey PR, Strasberg SM. The effects of hepatic preservation at 0 degrees C compared to 5 degrees C: influence of antiproteases and periodic flushing. Cryobiology 1994; 31(5):434-440.
126. Malagó M, Broelsch C. Transplantul hepatic de la donator viu la adult. In: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucuresti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 1111-1136.
127. Popescu I. Transplantul hepatic pediatric. În: Popescu I, editor. Chirurgia ficatului. Bucureşti: Editura Universitară „Carol Davila", 2004: 1137-1160.
128. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I *et al*. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. Transplantation Proceedings 1991; 23:1538-1540.
129. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, Teperman L, Podesta L, Shaver T *et al*. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. Transplantation 1989; 47(5):903-905.
130. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K *et al*. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation 1999; 67(2):321-327.
131. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. Liver Transpl 2000; 6(4):429-433.
132. Abouljoud MS, Escobar F, Douzdjian V, Bajjoka I, Moonka D, Shick L *et al*. Recurrent disease after liver transplantation. Transplant Proc 2001; 33(5):2716-2719.
133. Consensus conference. Treatment of hepatitis C. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26 Spec No 2:B303-B320.
134. Ben Ari Z, Mor E, Shaharabani E, Bar-Nathan N, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Combination of interferon-alpha and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. Transplant Proc 2000; 32(4):714-716.
135. Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, Starzl TE, Van Thiel DH. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. Hepatology 1991; 14(6):1054-1062.
136. Lerut JP, Gordon RD, Tzakis AG, Stieber AC, Iwatsuki S, Starzl TE. The hepatic artery in orthotopic liver transplantation. Helv Chir Acta 1988; 55(3):367-378.
137. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO *et al*. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1987; 205(4):404-414.
138. Bowden RA, Ljungman P, Paya CV. Transplant Infections. 2nd ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.

139. Rabkin JM, Oroloff SL, Corless CL, Benner KG, Flora KD, Rosen HR *et al*. Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients. Am J Surg 2000; 179(5):426-430.
140. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DG, Alexander GJ. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. Transplantation 2000; 69(1):30-35.
141. Patel R, Snydman R, Rubin RH, Ho M, Pescovitz M, Martin M *et al*. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. Transplantation 1996; 61:1279-1289.
142. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12(6 Pt 2):S328-S336.
143. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. Liver Transpl 2002; 8(7):575-581.
144. De Maria N, Colantoni A, Van Thiel DH. Liver transplantation for alcoholic liver disease. Hepatogastroenterology 1998; 45(23):1364-1368.
145. The US Organ Procurement and Tranplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipient, 2007, www.optn.org.

Capitolul 52

PATOLOGIA CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

A. ANATOMIA CHIRURGICALĂ A CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE
B. EXPLORAREA CĂILOR BILIARE. METODE PARACLINICE IMAGISTICE DE EXPLORARE A CĂILOR BILIARE
C. LITIAZA VEZICULARĂ
D. LITIAZA CĂII BILIARE PRINCIPALE
E. COLECISTITA ACUTĂ ALITIAZICĂ
F. COLECISTOPATIILE ALITIAZICE
G. ANGIOCOLITELE
H. COLANGITA SCLEROASĂ PRIMITIVĂ
I. COLANGITA SCLEROASĂ SECUNDARĂ
J. TUMORILE MALIGNE ALE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE
K. CANCERUL DE COLECIST

A. ANATOMIA CHIRURGICALĂ A CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

EUGEN BRĂTUCU, BOGDAN TĂNASE

Căile biliare extrahepatice se întind de la regiunea hilului hepatic până la nivelul deschiderii coledocului în duoden. Pot fi împărțite în următoarele etaje: etajul convergenței, etajul aparatului diverticular şi etajul coledocian cu subdiviziunile sale: supraduodenală, retroduodenală, pancreatică şi intramurală.

ETAJUL CONVERGENȚEI

Canalul hepatic comun este format la nivelul hilului hepatic prin unirea canalelor hepatice drept şi stâng; canalul hepatic drept este format la rândul său prin unirea ramurilor dorsocaudală şi ventrocranială intraparenchimatos, având o direcție oblică şi prezentând o porțiune extraparenchimatoasă scurtă. Prin comparație, canalul hepatic stâng poate fi individualizat la nivelul hilului pe o porțiune mai lungă, datorită direcției sale orizontale, paralelă cu fața viscerală a ficatului.

Modul de formare al convergenței a fost studiat de Couinaud, care propune 6 tipuri, tipul clasic descris fiind şi cel mai des întâlnit. Variațiile sunt date de trifurcarea convergenței prin absența canalului hepatic drept (12% din cazuri), abuşarea ramurii ventrocraniale (16%) sau dorsocaudale (4%) direct la nivelul căii biliare principale, unirea canalului hepatic stâng cu ramul ventrocranial sau dedublarea canalului hepatic stâng (3% din cazuri) [1].

Locul de formare a convergenței este variabil, putând fi întâlnite variante de convergență înaltă sau joasă; situația convergenței influențează lungimea canalului hepatic comun care variază între 10 şi 25 mm [2].

Ca şi elementele pediculare, canalele hepatice sunt conținute într-o atmosferă de țesut fibroconjunctiv care le solidarizează de elementele vasculare, oferind însă şi un bun plan de disecție avascular. Este de remarcat relativa rezistență a acestei porțiuni la instalarea modificărilor inflamatorii, constituind un teren favorabil pentru intervențiile chirurgicale cu viză reconstructivă [3].

Un raport important din punct de vedere chirurgical în această regiune este cel dintre ramul drept al arterei hepatice, canalul hepatic comun şi canalul hepatic drept; acest raport este variabil datorită situației ramului arterial, ce poate încrucişa fie hepaticul comun, fie canalul hepatic drept, putându-se situa în poziție prebiliară (13 % din cazuri) sau retrobiliară, prima variantă aducând evident dificultăți suplimentare în expunerea convergenței.

Vascularizația şi inervația căilor biliare în această porțiune vor fi descrise mai jos, laolaltă cu cele ale coledocului.

ETAJUL APARATULUI DIVERTICULAR

Acest etaj cuprinde vezicula biliară, ductul cistic şi confluența cisticohepatică.

Vezicula biliară este un organ cavitar situat la nivelul feței viscerale a ficatului, la nivelul fosetei cistice, marginea sa stângă împreună cu vena cavă inferioară constituind un reper extern pentru identificarea scizurii hepatice principale (linia Cantlie).

Forma sa este descrisă clasic ca piriformă, dar poate avea diverse alte aspecte: cilindrică, ovoidă, globuloasă. Axul său longitudinal este oblic spre cranial, medial şi de la dreapta la stânga. Dimensiunile sale sunt de circa 8–10 cm lungime şi 3–4 cm diametru longitudinal.

I se pot descrie următoarele porțiuni: fundul vezicular, corpul şi colul vezicular, care se

continuă cu ductul cistic şi la nivelul căruia întâlnim o dilatație sacciformă descrisă de Broca sub numele de bazinet, care în situații patologice (litiază situată infundibular) se măreşte fiind cunoscută ca punga Hartmann, putând constitui un obstacol în calea disecției ductului cistic. De asemenea i se pot descrie două fețe, una superioară, aderentă prin intermediul unui țesut lax conjunctiv la foseta cistică şi una inferioară, acoperită de peritoneu, continuu cu peritoneul de la nivelul marginii libere a micului epiploon. La nivelul colului, cel mai ades, putem întâlni un repliu peritoneal ce formează ligamentul cisticoduodenal, ce trebuie secționat în vederea inițierii colecistectomiei; acesta se poate continua şi la nivelul colonului transvers cu ligamentul cisticocolic.

Fundul vezicular este de regulă vizibil la nivelul marginii libere a ficatului, unde formează incizura cistică; proiecția sa pe peretele abdominal anterior cu care este în raport direct se află la intersecția rebordului costal cu linia mediocla-viculară.

Fața inferioară a corpului şi colului vezicular sunt în raport direct cu prima porțiune a duodenului şi cu colonul transvers, organe care participă întotdeauna la formarea plastronului vezicular şi cu care se pot dezvolta fistule biliodigestive.

Colul vezicular are forma literei S italic, cu dezvoltarea pe versantul său drept a bazinetului, căruia îi corespunde pe versantul stâng o incizură; când bazinetul sau infundibulul vezicular are dimensiuni mari, datorită acestei dispoziții ductul cistic se găseşte pe versantul stâng şi superior al acestuia. Spre deosebire de restul vezicii biliare, colul nu este de obicei aderent la foseta cistică [2].

Vascularizația arterială a veziculei biliare este asigurată de artera cistică, arteră cu origine şi traiect variabile. Astfel, în 75% din cazuri, artera cistică ia naştere de la nivelul ramului drept al arterei hepatice, care descrie în apropierea colului veziculei biliare o crosă (*caterpillar hump*), această variantă „scurtă" putând fi la originea unor leziuni arteriale în cursul colecistectomiei, evitate prin interceptarea ramurilor arteriale cât mai aproape de colecist. În varianta „lungă", întâlnită la 25% din cazuri, artera cistică provine de la nivelul arterei hepatice proprii, putând avea un traiect pre- sau retrobiliar, situația sa trebuind clarificată înaintea oricărei tentative de hemostază în cazul unui accident intraoperator. Trebuie avută în vedere şi posibila origine a arterei cistice la nivelul altor artere viscerale: hepatica stângă, artera gastroduodenală, artera mezenterică superioară. Ca traiect, în majoritatea cazurilor artera cistică este regăsită la nivelul triunghiului Calot, abordând vezicula biliară la nivelul versantului său stâng, dar există situații, combinate de obicei cu anomalii de origine, în care artera cistică poate fi regăsită pe versantul stâng al ductului cistic şi veziculei biliare sau la nivelul ligamentului cisticoduodenal. Un reper pentru artera cistică poate fi considerat nodulul limfatic cistic Mascagni, situat la nivelul colului vezicular; hipertrofiat, acesta poate adeseori să facă dificilă descoperirea arterei, care este situată posterior.

Artera cistică se divide de obicei în două ramuri, dreaptă şi stângă, ce abordează vezicula biliara la limita dintre fața superioară şi cea inferioară a acesteia, ramura dreaptă fiind situată posterior de ductul cistic.

Drenajul venos se face atât prin intermediul unui sistem venos profund, constituit din mici ramuri venoase ce drenează direct în parenchimul hepatic, formând unul din sistemele porte accesorii, cât şi pe calea unui sistem venos superficial, care ia direcția ramurilor arteriale şi drenează la nivelul venei porte. Important este faptul că acest sistem venos oferă o cale directă de diseminare neoplasmului de veziculă biliară la nivelul parenchimului hepatic.

Drenajul limfatic intricat cu cel al ficatului şi arborelui biliar. Vasele limfatice eferente drenează fie direct la nivelul parenchimului hepatic al segmentelor IV şi V, fie spre pedicului hepatic, unde întâlnim multipli limfonoduli, din care constanți sunt nodulul cistic descris de Mascagni şi nodulul hiatusului Winslow sau retrocoledocian. De la acest nivel limfa drenează în grupurile hepatice inferioare şi pancreaticosplenice [5].

Inervația veziculei biliare este asigurată de fibre motorii vagale din ramura hepatică a vagului

şi fibre postganglionare simpatice de la nivelul plexului celiac cu origine în ganglionii simpatici toracali. Fibrele senzitive sunt reprezentate de fibre simpatice ce aferentează în aceiaşi ganglioni toracali.

Anomaliile veziculei biliare pot fi împărţite în anomalii de formă, de situaţie şi de număr. Dintre anomaliile de formă putem aminti vezicula în „bonetă frigiană", septurile veziculare transversale sau longitudinale, în principiu fără semnificaţie patologică. Dintre anomaliile de situaţie reţinem vezicula biliară complet peritonizată, mobilă, care prezintă un mezocist, vezicula biliară inclavată în parenchimul hepatic, situaţia extremă fiind vezicula biliară situată intraparenchimatos, caz în care constant apare patologia litiazică datorată stazei de la acest nivel precum şi vezicula biliară în poziţie „de stânga". Dintre anomaliile de număr menţionăm agenezia veziculară, asociată sau nu cu alte anomalii ale arborelui biliar, precum şi variantele de veziculă biliară bilobată şi dublă, în acest ultim caz existând două ducte cistice separate [3].

Ductul cistic ia naştere de la nivelul bazinetului pe versantul stâng al acestuia, pentru a lua o direcţie oblică spre inferior, medial şi posterior, unindu-se cu canalul hepatic pe versantul drept al acestuia pentru a forma canalul coledoc. Ca dimensiuni, ductul cistic are un calibru de 2–4 mm, iar lungimea sa este variabilă, între 0,5 şi 4,5 cm. Trebuie menţionate ca particularitate structurală de importanţă chirurgicală valvulele Heister, valvule mucoase de dezvoltare variabilă, ce pot constitui un obstacol pentru realizarea manevrelor transcistice.

Rapoartele ductului cistic sunt sintetizate de cele două triunghiuri de importanţă chirurgicală, triunghiul biliohepatic descris de Buddé şi triunghiul biliocistic descris de Calot, primul fiind format de calea biliară principală, canalul cistic şi faţa inferioară a ficatului, celălalt fiind format de calea biliară, canalul cistic şi artera cistică, fiind situat pe un plan mai profund; podeaua ambelor triunghiuri este formată de ramul drept al venei porte. Trebuie menţionată posibilitatea existenţei la acest nivel a unui ram sectorial de la nivelul lobului drept hepatic, ce se poate uni cu axul biliar principal sub nivelul convergenţei, şi care poate fi inadvertent interceptat în cursul unei colecistectomii. O altă variantă anatomică ce poate predispune la accidente intraoperatorii este ramul arterial hepatic drept cu origine în artera mezenterică superioară, care drumuieşte la nivelul versantului drept al pediculului hepatic, traversând triunghiurile mai sus menţionate [2].

Modul de formare al confluentului cisticohepatic este extrem de variabil, făcând dificil de satisfăcut vechea lege de aur a chirurgiei biliare conform căreia cheia colecistectomiei este evidenţierea trepiedului biliocistic. Astfel, putem întâlni următoarele variante:

- Unirea în unghi drept a cisticului şi hepaticului comun, situaţia cea mai favorabilă pentru manevrele transcistice.
- Confluenţă cistic – canal hepatic drept, situaţie ce predispune la leziuni biliare iatrogene.
- Cistic în „ţeavă de puşcă", cu confluenţă joasă şi alipit pe o porţiune versantului drept al canalului hepatic comun.
- Cistic în „spirală" cu deversare pe versantul stâng al căii biliare principale faţă de care poate avea fie o situaţie anterioară, fie, mai des, posterioară.
- Cistic cu deversare joasă, în apropierea ampulei lui Vater.

Aceste din urmă trei situaţii predispun atât la lăsarea unui bont cistic lung în urma colecistectomiei, sursă de patologie tardivă postoperatorie, cât şi la dificultăţi în abordul căii biliare principale în vederea dezobstrucţiei şi drenajului, putând exista confuzii între cistic şi calea biliară principală, ceea ce evident duce la dezobstrucţii incomplete sau instalarea de drenaje biliare ineficiente [3].

Ducte hepatice accesorii hepatocistice pot drena fie un sector, fie întregul lob drept hepatic, situaţie care evident va duce în cazul nerecunoaşterii ei în timpul colecistectomiei la o leziune iatrogenă de cale biliară principală [4].

Ductele accesorii Luschka drenează direct din parenchimul hepatic la nivelul veziculei biliare, trebuind identificate şi ligaturate în cursul colecistectomiei, în caz contrar expunând la biliragie postoperatorie [4].

Coledocul, ultimul etaj al căilor biliare extrahepatice, continuă canalul hepatic comun după confluența acestuia cu ductul cistic, are o direcție oblică spre inferior şi lateral, îndepărtându-se treptat de situația medială în care se găseşte calea biliară principală în porțiunea sa pediculară, descriind astfel o curbă cu concavitatea orientată superior şi la dreapta. În funcție de rapoartele sale, i se descriu clasic patru porțiuni: supraduodenală, retroduodenală, pancreatică şi intraparietală, bineînțeles această împărțire referindu-se la coledocul expus în vederea abordului chirurgical, ficatul fiind depărtat cranial iar piesa piloroduodenală reclinată caudal, în caz contrar cele două organe aflându-se în contact.

Porțiunea supraduodenală este practic porțiunea de cel mai mare interes chirurgical. Aceasta se găseşte la nivelul pedicului hepatic, în marginea liberă a micului epiploon, având la stânga şi aflată în acelaşi plan artera hepatică proprie, iar pe un plan posterior trunchiul venei porte. Aceste elemente formează marginea anterioară a foramen bursae omentale, marginea posterioară fiind formată de vena cavă inferioară. Întinderea porțiunii supraduodenale variază în funcție de locul confluenței cisticohepatice, în cazul unui confluent retroduodenal această porțiune, evident, lipseşte.

În **porțiunea retroduodenală,** coledocul este în raport cu fața posterioară a duodenului I, îndepărtându-se treptat de vena portă, cu care formează astfel un triunghi interportocoledocian descris de Wiart, care conține artera pancreaticoduodenală posterosuperioară, ram al arterei gastroduodenale, care încrucişează anterior coledocul pentru a trece pe versantul său drept şi apoi a se situa posterior de acesta, „luându-l la braț". Într-un plan posterior se găseşte vena omonimă, care se varsă la nivelul venei porte. În această porțiune coledocul mai are raporturi cu artera supraduodenală a lui Wilkie şi raporturi cu artera gastroduodenală, mijlocite de tuber omentale. Multiplele raporturi vasculare ale coledocului în această regiune îl fac vulnerabil în cursul tetativelor de hemostază *in situ* a unui ulcer duodenal posterior hemoragic [2].

Porțiunea retropancreatică a coledocului este situată la nivelul feței posterioare a glandei pancreatice, cel mai adesea cuprinsă în totalitate în parenchimul glandular. La acest nivel el traversează patrulaterul descris de Quenu, format pe trei laturi de primele trei porțiuni ale duodenului, a patra fiind formată de vena mezenterică inferioară, traiectul său în acest patrulater fiind descris de o linie care uneşte treimea internă a marginii superioare cu jumătatea marginii externe. Pentru explorarea coledocului în această porțiune este necesară decolarea duodenopancreatică, manevră ce permite explorarea palpatorie. Traversând o breşă în tunica musculară a peretelui medial duodenal, coledocul ajunge în porțiunea sa intramurală [2].

Porțiunea intramurală traversează tunicile peretelui duodenal, având o lungime de 10–15 mm; formează în 85% din cazuri un conduct comun cu ductul Wirsung, deschizându-se la nivelul papilei duodenale major. Variabilitatea la nivelul acestei zone este extremă, dată fiind şi originea embriologică complexă. Letulle şi Nathan-Larrier au descris în 1898 cele trei tipuri de conformații vateriene, după disecții efectuate pe 21 de cazuri [2]:

a. vărsarea coledocului şi ductului pancreatic la nivelul unei dilatații ampulare comune, varianta considerată anatomic normală dar nu cea mai frecvent observată;
b. vărsarea separată a coledocului şi ductului pancreatic la nivelul vârfului papilei, varianta cea mai frecvent întâlnită;
c. formarea unui canal comun fără a exista o dilatație ampulară.

Reluând această problemă, Rettori în 1956 descrie aceleaşi trei conformații, însă în 90% din cazuri găseşte un canal comun şi numai în 10% o deschidere separată a celor două ducte la nivelul vârfului papilei, în numai 5% din cazuri fiind observată dilatația ampulară descrisă clasic.

Dinamica acestei porțiuni papilare este guvernată de un aparat sfincterian complex, demonstrat pentru prima dată de Oddi în 1887 la animal. Anatomia microscopică a acestui aparat sfincterian a fost clarificată de Rettori, care descrie trei etaje sfincteriene: un etaj comun, inferior, cel mai rezistent, în continuitate cu muscularis mucosae de la nivelul peretelui duodenal, un etaj mediu şi un etaj superior, care depăşesc peretele duodenal şi se întind până la nivelul parenchimului pancreatic. Din punct de

vedere chirurgical, important este sfincterul inferior, care este singurul etaj ce trebuie implicat în papilosfincterotomie, observându-se astfel că o papilosfincterotomie reuşită nu este necesar să implice mai mult decât mucoasa duodenală [6].

Topografia papilei major este extrem de variabilă, importanţa sa chirurgicală fiind dată atât de posibilitatea sfincterotomiei oddiene cât şi de dorinţa evitării dezinserţiei papilare în cursul rezecţiilor gastroduodenale. Primele cercetări efectuate de Letulle şi Nathan-Larrier o situează între 52 şi 98 mm de pilor, iar în tratatul de anatomie redactat de Testut şi Latarjet este situată între 6 şi 12 cm de pilor. Aceste date sunt fără îndoială grăitoare pentru variabilitatea localizării papilare; trebuie ţinut cont că un procent de 10–17% din cazuri prezintă un coledoc scurt anatomic, cu implantare la nivelul genunchiului superior duodenal; nu este rară nici implantarea joasă la nivelul genunchiului duodenal inferior. De asemenea, trebuie precizat că explorarea palpatorie a mucoasei duodenale nu poate pune în evidenţă papila în 40% din cazuri, un motiv suficient pentru o bună reperare a acesteia înaintea efectuării unor gesturi ireversibile [2].

Anomaliile acestei regiuni sunt reprezentate de diverticulii duodenali, în variantele lor interpusă şi juxtapusă, care deşi nu fac parte propriu-zis din categoria anoamliilor biliare, merită amintiţi datorită atât răsunetului cert asupra dinamicii sfincteriene şi biliare, cât şi datorită limitărilor pe care le impun asupra posibilităţilor de reperare a papilei şi efectuare a sfincterotomiei.

Vascularizaţia căilor biliare extrahepatice este diferită în funcţie de etajul căruia ne adresăm. La nivelul etajului pedicular, supraduodenal şi retroduodenal, porţiunea abordată cel mai des chirurgical, vascularizaţia este asigurată de 3 până la 8 arteriole cu dispoziţie axială, provenind de la nivelul arterelor hepatică dreaptă, cistică, supraduodenală, pancreatico-duodenală superioară şi posterioară, constante fiind două arteriole cunoscute ca „*3 o'clock and 9 o'clock arteries*", dispuse pe versantul drept, respectiv stâng al căii biliare principale. Având în vedere dispoziţia axială a vascularizaţiei în acest segment, este uşor de explicat apariţia stenozelor postoperatorii survenite după mobilizarea unor segmente lungi din calea biliară principală. Segmentul hilar şi cel pancreatic al căilor biliare sunt vascularizate de o reţea arterială cu dispoziţie plexiformă, provenind din trunchiurile arteriale învecinate [7]

Drenajul limfatic poate urma direcţia hepaticei comune şi a limfonodulilor grupului celiac, dar şi direcţia inferioară drenând la nivelul limfonodulilor retropancreatici.

Inervaţia căilor biliare este dublă, simpatică provenind din ganglionii simpatici T8 şi T9 şi vagală, filetele nervoase abordând pedicului hepatic atât pe calea arterei hepatice comune (plexul nervos anterior) cât şi posterior de vena portă (plexul nevos posterior). Trebuie menţionat separat ramul hepatic vagal de la nivelul vagului stâng, care se desparte de acesta la nivelul cardiei şi ia calea micului epiploon pentru a se amesteca cu filetele plexului nervos anterior.

Anomaliile chistice ale căilor biliare, de origine probabil congenitală, au fost clasificate de Alonso-Lej, clasificare completată de Todani, după cum urmează:

Tipul I – întâlnit în 86% din cazuri, este reprezentat de dilataţia chistică a coledocului de la nivelul convergenţei la marginea superioară a pancreasului

Tipul II – diverticul coledocian unic

Tipul III – coledococelul

Tipurile IV şi V – dilataţii chistice ale căilor biliare intrahepatice, asociate sau nu cu dilataţii ale căilor biliare extrahepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. Couinaud C., Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales, Ed. Masson et Cie, 1957.
2. Testut L., Latarjet A., Traite d'anatomie humaine. Tome Quatrieme. Ed. Octave Doin 1931.
3. Patel J., Leger L., Nouveau Traite de Technique Chirurgicale, Tome XII, fasc II, Ed. Masson et Cie 1975.
4. Gray's Anatomy, ed 38, Ed Churchill&Livingstone 1995.
5. Caplan I. Drainage lymphatique intra et extrahepatique de la vesicule biliaire. Bull Mem Acad Med Belg 1982; 137:324-334.
6. Rettori R, La section du sphincter d'Oddi (sphincterotomie oddienne, bases anatomiques et radiologiques. Techniques et resultats) These Med Paris, 1956.
7. Northover IM, Terblanche J., Bile duct blood supply. Its importance in human liver transplantation. Transplantation 1978; 26:67-69.

B. EXPLORAREA CĂILOR BILIARE
METODE PARACLINICE IMAGISTICE DE EXPLORARE A CĂILOR BILIARE

DAN STRAJA, CLAUDIU DAHA, CIPRIAN CIRIMBEI

Ca şi în alte domenii ale patologiei, simptomatologia clinică orientează diagnosticul asupra suferinţei biliare, ce poate avea un răsunet important asupra organelor învecinate – pancreas, ficat, tub digestiv de vecinătate – sau dimpotrivă sistemic. Metodele exploratorii ale arborelui biliar utilizate în prezent oferă informaţii deosebit de utile, practicianul fiind confruntat în faţa bolnavului cu alternativa sindrom icteric sau sindrom anicteric. Collin şi colaboratorii (1982) citaţi de [1] afirmă că explorarea trebuie făcută după o strategie personală, ţinând cont de datele clinice şi biologice, întrucât strategia standardizată riscă să conducă la examene inutile, costisitoare şi agresive. În consecinţă, vom prezenta metodele de explorare paraclinică ale arborelui biliar cele mai des utilizate, renunţând la a mai prezenta metode care nu mai au decât un interes istoric, sunt grevate de riscuri inacceptabile sau al căror cost nu este justificat de rezultatele obţinute.

Patologia biliară prezintă ca simptom major icterul într-o proporţie de 80–90%. Stabilirea originii obstructive a acestuia permite precizarea a trei elemente esenţiale: sediul leziunii obstructive, natura benignă sau malignă a obstacolului şi existenţa unor eventuale leziuni asociate situate la nivelul organelor învecinate sau pe plan sistemic. Aceste obiective se stabilesc pe baza examenului clinic, urmat de investigaţiile de laborator ce îşi propun certificarea diagnosticului şi determinarea evoluţiei afecţiunii pre- şi postterapeutice.

Stabilirea diagnosticului precis privind sediul, extensia şi natura leziunilor arborelui biliar necesită investigaţii imagistice hepatogastroenterologice a căror acurateţe a căpătat o amploare fără precedent în ultimele două decenii. Aceste tehnici de explorare imagistică au permis adoptarea de decizii terapeutice urgente, precise, cu consecinţe imediate în evoluţia ulterioară a pacienţilor. Fiecare din aceste tehnici de explorare prezintă limite de investigare, avantaje şi riscuri specifice, alegerea lor efectuându-se după o strategie bazată pe studiul fiecărui caz în parte.

A. METODE NEINVAZIVE

RADIOGRAFIA ABDOMINALĂ SIMPLĂ

Radiografia abdominală simplă, fără substanţă de contrast, are drept scop punerea în evidenţă a anomaliilor radiologice ale conţinutului abdominal de tipul calcificărilor, a imaginilor aerice anormale prin localizare şi număr, a imaginilor lichidiene în raport cu masele tisulare sau a epanşamentelor peritoneale. Calcificările situate în etajul abdominal superior, la nivelul hipocondrului drept, traduc prezenţa de calculi veziculari radioopaci, cu concentraţie în săruri de calciu de peste 50%, a veziculei „de porţelan” sau a chistelor hidatice calcificate, a calcificărilor intrapancreatice. Prezenţa imaginilor calcificate presupuse a fi localizate la nivelul ariei veziculare trebuie însoţite însă de radiografii de profil, spre a exclude originea renală a imaginilor relevate.

Imaginile aerice anormale decelate prin radiografia simplă sunt reprezentate de:

- Aerobilie – secundară sfincterotomiei endoscopice, fistulelor biliodigestive sau anastomozelor biliodigestive.
- Prezenţa de aer în peretele sau în lumenul colecistului este proprie colecistitei acute (a)litiazice cu gangrenă parietală sau a abcesului vezicular cu anaerobi.

Este o explorare utilă în stabilirea rapidă a diagnosticului diferenţial între un abdomen acut de etiologie biliară şi unul secundar unei perforaţii

ulceroase, ocluzii intestinale înalte, etc. În condițiile stabilirii diagnosticului afecțiunilor biliare nu este frecvent folosită întrucât se vor utiliza cu rezultate net superioare explorările cu substanță de contrast, dar mai ales examenele ecografice.

METODE DE EXPLORARE RADIOLOGICĂ CU SUBSTANȚĂ DE CONTRAST

Deşi în regres, radiologia convențională a tubului digestiv şi a anexelor sale îşi păstrează importanța în ceea ce priveşte indicațiile terapeutice stabilite pe baza informațiilor precise furnizate de condițiile tehnice de execuție şi de analiza filmelor de bună calitate. Dezvoltarea tehnologiei numerice a permis ca explorarea radiologică să beneficieze de o mare rapiditate în execuție, dublată de un tratament superior al suportului informațional, redându-i astfel un nou suflu în explorarea atât a tubului digestiv (digital projection radiography) cât şi în opacifierea instrumentală a arborelui bilio-pancreatic (*digital substraction radiography*) [2].

Colecistografia orală

Introdusă de Graham în 1944, colecistografia orală îşi păstrează valoarea prin calitățile funcționale pe care le are, fiind utilizată doar în explorarea dinamicii veziculare (proba Boyden, 1927). Furnizează date importante în tulburările de motilitate ale colecistului (hipo- sau hiperkinezii), confirmând totodată eventuala origine colesterolotică (radiotransparentă) a litiazei veziculare.

Colangiografia intravenoasă

Colangiografia intravenoasă opacifiază căile biliare extrahepatice prin injectarea intravenoasă a unei substanțe de contrast iodate, cu excreție biliară. Metoda permite evidențierea rapidă a CBP şi a veziculei biliare (opacifierea optimă între 45–60 de minute din momentul introducerii substanței de contrast), imaginile putând fi îmbunătățite prin utilizare de substanțe farmacodinamice ce determină un spasm oddian pasager. Rezultatele obținute depind de capacitatea hepatocitului de a extrage mediul de contrast din sânge şi de a-l excreta în bilă şi de timpul de staționare a substanței iodate în CBP. Imagini neclare sau lipsite de acuratețe diagnostică se vor obține în consecință în cazul pasajului rapid al bilei în duoden (postoperator – după sfincterotomii oddiene sau anastomoze biliodigestive, hipotonii oddiene etc.) sau în cazul unei deficiențe hepatocitare cum se întâlneşte în cazul hepatitelor cronice. Dimpotrivă, opacifierea intensă a CBP relevă prezența unui obstacol oddian – litiază, papilooddită, compresii extrinseci [3].

Figura 52.1. Colecistografie orală – litiază veziculară.

Colangiografia intravenoasă nu se poate efectua în cazul în care bilirubinemia totală depăşeşte 3 mg%, în caz de insuficiență hepatocelulară manifestă, hipoalbuminemie, interferențe cu diferite substanțe medicamentoase, expunând şi la riscul reacțiilor anafilactice ce au drept consecință apariția de insuficiență renală acută [4].

Imaginile fals negative, suprapunerea anselor intestinale, opacifierea insuficientă a tractului biliar fac discutabilă eficiența explorării CBP prin această metodă. Postoperator însă, scurtcircuitând calea hematohepatocitară determină opacifierea statică sau dinamică a căilor biliare extrahepatice, în condiții excelente. Astfel de explorări se referă la introducerea substanței de contrast în căile

biliare prin tuburi instalate intraoperator – tuburi de tip Kehr, transcistic, axiale (transomfalic, transligamentar, transparietohepatic), în cazul colecistostomiilor pe tub Pezzer, Foley sau a minima prin cateter cu diametrul 2 mm, eventual chiar pe traiectul unei fistule biliare [5].

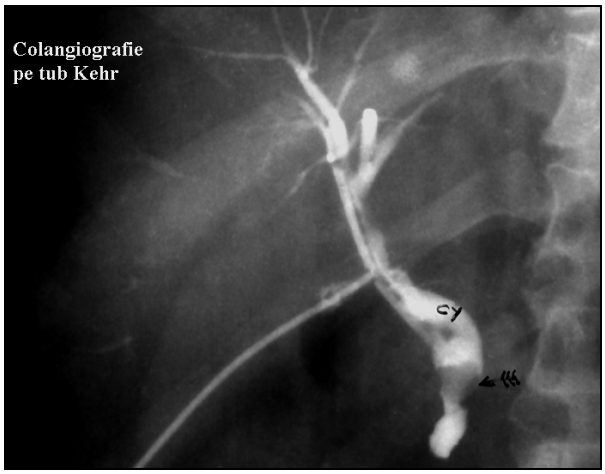


Figura 52.2. Colangiografie pe drenaj Kehr.

ECOGRAFIA

Practicată ca primă intenție după examenul clinic, este considerată de mulți autori ca reprezentând o prelungire, o extensie a palpării abdominale. Este o metodă neinvazivă, neionizantă, repetabilă în dinamica investigațiilor pre- şi postoperatorii a pacienților, prezentând costuri reduse. Nu are contraindicații legate de nivelul bilirubinemiei, sarcină sau intoleranță la iod sau produse derivate.

Explorarea veziculei biliare şi a căilor biliare intra- (CBIH) şi extrahepatice (CBEH) se efectuează cu sonde de 3 sau 5 MHz cu care se prelevează secțiuni transversale, oblice sau longitudinale, orientate în hipocondrul drept, pacientul fiind poziționat în decubit dorsal sau lateral [6]. Evidențiază forma şi volumul colecistului, grosimea pereților (dimensiunea normală < 3 mm), prezența calculilor sau a formațiunilor benigne/maligne. Stabilește morfologia şi conținutul CBEH, CBIH, admițându-se un diametru, 6 mm pentru coledoc la pacienții de vârstă medie, necolecistectomizați. Are valențe terapeutice, permițând evacuarea de colecții intraperitoneale; prin utilizarea acestei metode de explorare se pot recolta de asemeni probe hepatice necesare examenului histopatologic [7, 8].

Figura 52.3. Ecografie – litiază veziculară.

Figura 52.4. Ecografie – colecistită acută.

Ecografia are o sensibilitate de circa 65–80% pentru litiaza veziculară (82% LINDSELL, 1990 [7], fiind redusă la numai 50% în cazul litiazei coledociene (COLIN), calculii mici şi mijlocii nefiind depistați cu acuratețe. Evidențiază cu precizie dilatarea CBP, orientând în raport cu acest element morfologic strategia ulterioară de diagnostic. Este o metodă utilă şi intraoperator, putând decela prezența de calculi sau de tumori periampulare.

Tumorile şi abcesele hepatice sunt evidențiate cu o sensibilitate de 80 – 90% din cazuri, o mai mică finețe fiind semnalată în cazul tumorilor cu diametre mici şi medii, la care interpoziția anselor

şi mezourilor, ca şi un perete reprezentat generos la obezi, împiedică precizia explorării.

Progresele metodei utilizate intensiv în explorarea căilor biliare se referă la următoarele elemente:

- ameliorarea calităţii imaginilor pe scală în gri
- cuplarea endoscopiei cu ecografia şi utilizarea sondelor intraductale
- utilizarea imagistică în sistemul B dinamic şi codajul color al fluxului vascular, ceea ce permite efectuarea diagnosticului diferenţial între dilataţiile CBIH, extensiei tumorilor arborelui biliar şi formaţiunile vasculare învecinate. Imagistica în sistemul B dinamic este o reprezentare spaţială a ecourilor provocate de reflectarea în profunzime a ultrasunetelor la nivelul interfeţei separând elemente cu impedanţă acustică diferită [2].

În concluzie, ecografia reprezintă examenul esenţial, cap de serie, al explorării căilor biliare, în special al veziculei biliare, privitor la conţinutul şi aspectul parietal. Este utilă în explorarea căilor biliare intra- şi extrahepatice, la cele din urmă sensibilitatea diagnosticului fiind deficitară retropancreatic prin superpoziţia anselor intestinale şi a mezourilor, dar şi ca urmare a mişcărilor respiratorii.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Metodă densitometrică prin care cu ajutorul unui calculator se transformă densităţi fizice în nuanţe de gri necesare formării unei imagini alb-negru. Secţiunile virtuale de grosime variabilă ale ţesutului traversat se obţin imagistic pe baza coeficientului de atenuare prin absorbţie a radiaţiei Roentgen şi a efectului de paralaxă produs prin rotaţia unei surse radiogene în jurul unui corp de radiografiat.

Metodă modernă cu impact major în explorarea organelor învecinate arborelui biliar şi inconstant în ceea ce priveşte leziunile propriu-zise ale căilor biliare extrahepatice. Imaginile care se obţin în TC sub formă analogă după prelucrarea digitală relevă două aspecte ale zonelor investigate şi anume aspectul nativ al ţesutului şi cel obţinut după administrarea de substanţe de contrast *per* os sau i.v. Dezavantajele metodei constau în iradiere, care este majoră în profunzimea ţesuturilor traversate şi în eventualele reacţii alergice la substanţele de contrast administrate. Două realizări majore au ameliorat în mod semnificativ informaţiile obţinute prin TC: achiziţia în mod spiral şi cea multi-secţiune (*multi-slice*) [9, 10].

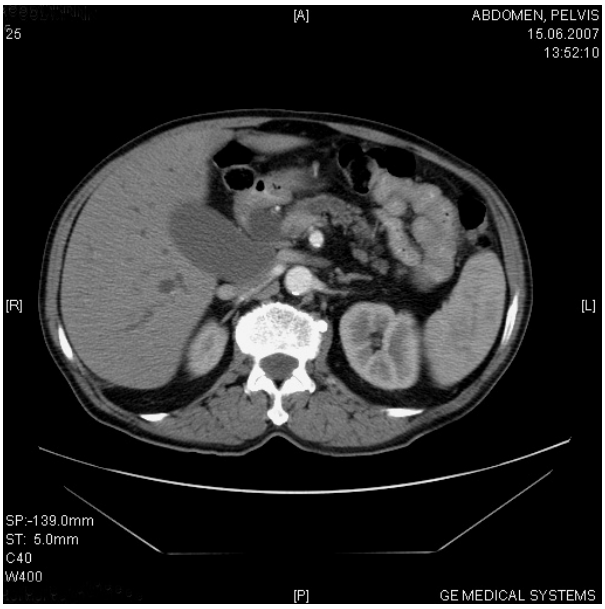


Figura 52.5. CT – neoplasm cefalo-pancreatic.

CT spiral realizează preluarea informaţiei direct asupra unui volum. Un corp de lungime variabilă este scanat prin rotaţia tubului în jurul său, acesta, la rândul său defilând în acelaşi timp prin dreptul fasciculul colimat. Preluarea informaţiei este unică pentru CT spiral, efectuându-se în apnee.

Achiziţia *multi-slice* (multi-secţiune) reprezintă descompunerea segmentului de corp scanat la fiecare cursă de 360 de grade în mai multe secţiuni cu grosime mai mică decât cea normală maximă de 1 cm, imaginile obţinute conţinând de tot atâtea ori atâtea detalii decât cele obţinute printr-o singură secţiune groasă [11].

Limitele de randament digestiv ale metodei care este neagresivă şi realizabilă în timp scurt sunt date de dimensiunile structurilor scanate. De remarcat că, ori de câte ori poate fi făcut, va fi înlocuită cu o metodă neiradiantă (ecografie, IRM).

SCINTIGRAFIA BILIARĂ

A fost introdusă în practica medicală în 1955 de către Teplin care folosea Roz Bengal marcat cu

I 131. Din 1975, eliminarea bilei poate fi urmărită dinamic prin injectarea intravenoasă a derivaților acidului imino-diacetic marcați cu radioizotopi de Technețiu 99 (Harvey şi Loberg). Metodă simplă, deşi invazivă, fiind grevată de o rată scăzută de reacții adverse sau complicații.

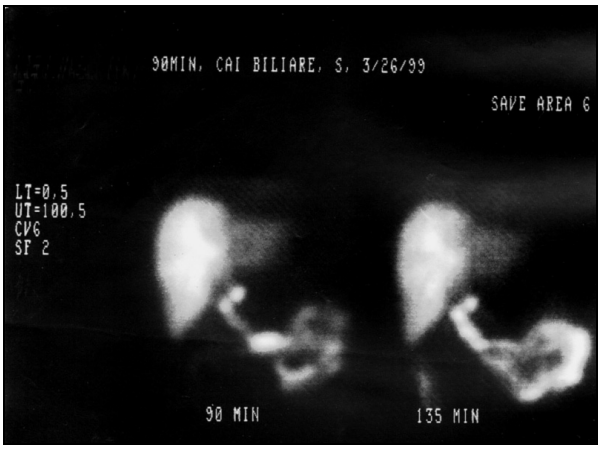


Figura 52.6. Scintigrafie hepato-biliară.

După injectare, pacientul este plasat sub o cameră gamma, în scopul înregistrării scintilațiilor de la nivelul hipocondrului drept. Radiotrasorul este preluat de ficat şi excretat în aproximativ 30 de minute în colecist, preluat de căile biliare şi duoden. Comportamentul farmacokinetic al radiotrasorului este similar cu cel al bilirubinei, existând o competiție la nivel hepatocitar în captarea ambelor substanțe. Metoda are avantajul că se poate utiliza la pacienții care prezintă intoleranță la iod, dar şi la cei cu valori ale bilirubinemiei de 12–15 mg%; icterele caracterizate prin valori superioare fac metoda inoperantă prin lipsa de captare hepatocitară [12]

Scintigrafia biliară este singura tehnică ce oferă date privind funcționalitatea căilor biliare intra sau extrahepatice. Prezența izotopului în duoden după 60 de minute, sau cu o întârziere de câteva ore, relevă întârzierea pasajului, element ce semnifică un obstacol important în evacuarea bilei, în condițiile în care dilatarea căilor biliare lipseşte, în fazele inițiale ale icterelor mecanice. În obstrucțiile complete, indiferent de sediul acestora, radioizotopul nu apare în duoden sau la nivelul anselor intestinale. Realizează o netă diferențiere diagnostică între icterele hepatocelulare şi cele obstructive, nefiind atât de precisă încât să stabilească sediul şi caracterul benign sau malign al obstrucției. Se mai poate utiliza cu succes postoperator, pentru decelarea prezenței şi localizării fistulelor biliare, constatându-se prezența intraperitoneală a radiotrasorului. În cazurile în care în care colangiografia sau endoscopia devin inoperante, cum ar fi în cazul derivațiilor hepatico-jejunale pe ansă exclusă în Y à la Roux, scintigrafia biliară reprezintă o posibilitate importantă de explorare, deşi mult mai puțin precisă comparativ cu investigația prin colangio-RM. În plus, trebuie subliniat că printre limitele metodei, se înscrie şi imposibilitatea stabilirii etiologiei icterelor mecanice (calculi, stricturi, formațiuni tumorale), dar şi restrângerea utilizării la pacienții cu hepatite cronice şi alterarea importantă a funcțiilor celulare.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ

Colangiopacreatografia prin rezonanță magnetică (colangio-RM) este o tehnică radiologică care produce imagini ale arborelui biliopancreatic asemănătoare cel puțin în aparență, cu cele obținute prin metodele invazive de tipul colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (CPER). Colangio-RM se bazează pe capacitatea semnalului de rezonanță magnetică de a produce un hipersemnal exclusiv al structurilor, conținând lichide cu scurgere foarte lentă (bilă, lichid pancreatic, diferite colecții lichidiene abdominale), în timp ce țesuturile înconjurătoare generează un semnal de intensitate scăzută. Durata examenului este de aproximativ 15 minute, timp în care se obțin secțiuni transversale de circa 1 cm, prelevate cu sau fără apnee, ulterior efectuându-se reconstrucția bi- sau tridimensională în raport cu algoritmi specifici, denumiți MIP (*maximum intensity projection*). Informațiile obținute prin colangio-RM pot fi prelevate prin tehnica multiplelor secțiuni, procesate ulterior de computer sau prin tehnica unei singure secțiuni, care reprezintă maximum de date prelevate din întreg volumul de țesut examinat. În plus, colangio-RM care vizualizează preferențial fluidele din arborele biliopancreatic poate fi utilizată în combinație cu

tehnica imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) spre vizualizarea organelor parenchimatoase ale etajului abdominal superior [13, 14].

Interpretarea datelor obținute se referă la calibrul ductelor biliopancreatice, dilatații, defecte de umplere, stricturi, anomalii, colecții extraductale. În plus, metoda fiind una pasivă, relevă aspectul ductelor absolut identic cu momentul examinării, în timp ce prin CPER segmentele ductale pot fi sau supradestinse, din dorința depășirii unei stricturi, fie incomplet evidențiate datorită riscului perceput de operator de a induce o pancreatită acută [15].

Imaginile obținute sunt considerate din punct de vedere diagnostic ca echivalente cu cele obținute prin CPER pentru un spectru larg de afecțiuni, benigne sau maligne ale arborelui biliopancreatic. Principalul avantaj al metodei îl reprezintă însă caracterul său neinvaziv, singurele contraindicații fiind reprezentate de pacienții purtători de dispozitive intracorporeale feromagnetice (de exemplu, stimulator cardiac).

Sensibilitatea metodei în diagnosticul obstrucțiilor CBP este de 96–100%, mai ales când este asociată cu utilizarea IRM convențională sau tomografiei computerizate (CT) [11]. Sensibilitatea decelării litiazei CBP este superioară ecografiei (65–80%) şi CT (45–80%), fiind de aproximativ 100% [16]. Metoda este de asemenea deosebit de utilă la pacienți cu afecțiuni acute, cu bilirubinemie cu valori mari sau la cei la care nu s-a putut efectua CPER sau examinarea a fost incompletă. O indicație particulară prin datele obținute asupra arborelui biliopancreatic o oferă colangio-RM la pacienții cu anastomoze gastrojejunale de tip Billroth II cu ansă aferentă lungă sau la cei cu anse montate în Y à la Roux, pacienți la care alternativa endoscopică este cvasiimposibilă.

În aceste condiții colangio-RM este indicată în diagnosticul afecțiunilor biliopancreatice, metoda nesupunând pacientul la riscurile inerente unei CPER, din care cele mai agresive sunt cele reprezentate de pancreatita acută şi de angiocolită. Este însă o metodă care, cel puțin în prezent, nu prezintă valențele terapeutice ale CPER, aceasta din urmă având şi alte avantaje, din care enumerăm vizualizarea papilei sau posibilitatea efectuării manometriei oddiene. Nu mai puțin important este şi faptul că imaginile obținute prin CPER prezintă o rezoluție mult mai fină a imaginilor CBP sau a canalului Wirsung.

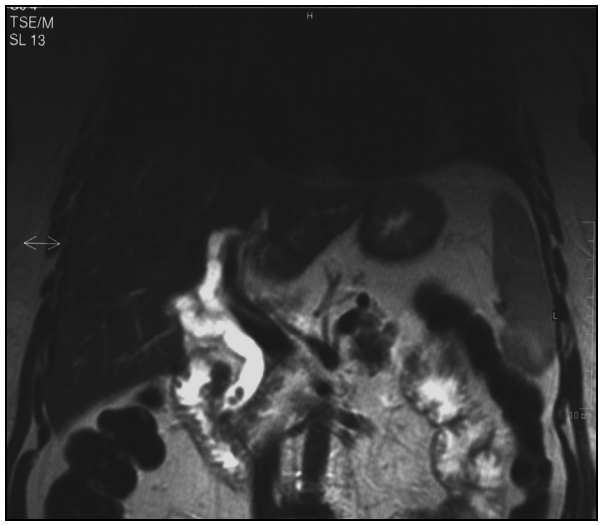


Figura 52.7. Colangio-RM – litiaza CBP.

B. METODE INVAZIVE

COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ

CPER preconizată în 1968 de McCune defineşte sediul şi natura obstacolului mecanic în aproximativ 90% din cazuri. Este o colangiopancreatografie retrogradă instrumentală utilizând un endoscop cu optică laterală (duodenoscop).

Indicațiile metodei sunt [6, 17]:

- Metodă de elecție în diagnosticul icterelor, determinând diferențierea între icterul hepatocelular şi cel mecanic. Stabileşte etiologia icterelor mecanice, colangiografia de bună calitate obținută stabilind prezența de calculi, tumori, stricturi ale căii biliare, compresii la nivelul joncțiunii. Nu este grevată de valorile bilirubinemiei sau de leziunile hepatocelulare.
- Opacifiază căile biliare intrahepatice stabilind prezența de obstrucții benigne sau maligne şi la nivel hepatic, nu numai la nivelul CBP. Este de un real folos în evidențierea modificărilor de calibru şi de formă ale

canalului Wirsung, elemente importante în diagnosticul afecțiunilor pancreatice.

- Rol esențial în stabilirea etiologiei durerii postcolecistectomie evidențiind calculi restanți, stricturi postoperatorii sau de alte cauze precum disfuncție oddiană, edem peripapilar, diverticuli voluminoşi de fereastră duodenală, pancreas *divisum*.
- Stabilirea etiologiei pancreatitelor acute recurente. Permite efectuarea de biopsii, prelevarea de lichid biliar şi pancreatic şi obținerea de probe citologice prin periaj.
- Evidențiază cauzele fistulelor biliare postoperatorii.
- Permite efectuarea de manevre terapeutice, CPER reprezentând singura modalitate de vizualizare a gesturilor endoscopice efectuate. Terapia endoscopică utilizată este reprezentată de papilosfincterotomie, extragere de calculi, litotriție, drenaj biliar, stentare, dilatare a stricturilor, iradiere, laserterapie. Permite de asemenea orientarea până în apropierea leziunilor a sondelor de ecografie intraductală.

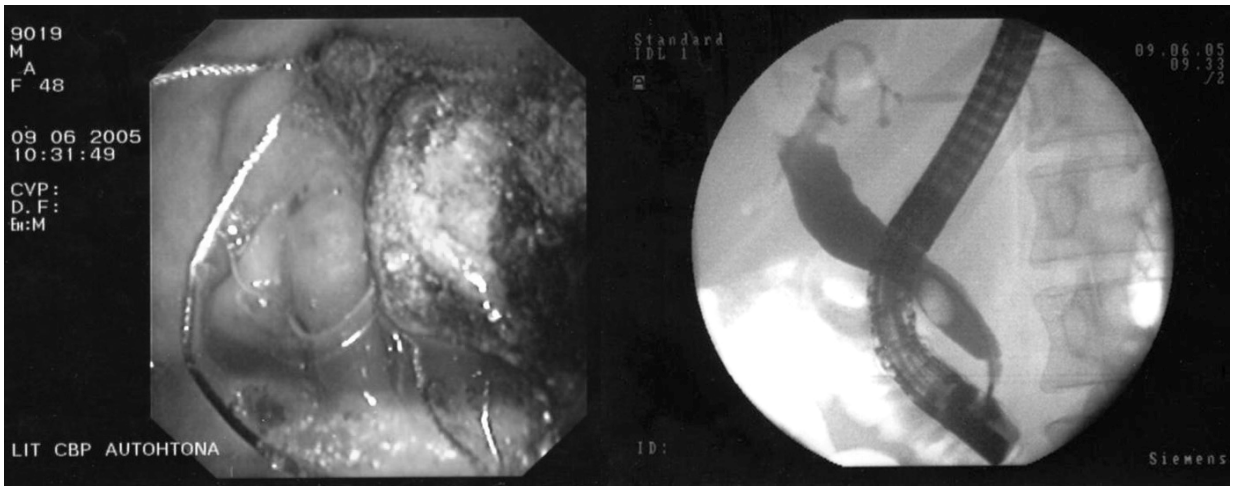


Figura 52.8. Litiaza coledociană – ERCP diagnostică şi extracție endoscopică.

Canularea cu succes a CBP variază între 92–98%, procentul de reuşită fiind scăzut la pacienții prezentând diverticuli de fereastra duodenală, în special interpuşi şi în cazul celor la care s-au practicat rezecții gastrice cu anastomoză tip Billroth II [18].

Complicațiile metodei sunt reprezentate de hemoragii, pancreatită acută, angiocolită şi perforație retroperitoneală. Pe studii de mii de cazuri, rata complicațiilor a fost de 0,8%, cu o mortalitate de 0,1% (Reimtsem, 1987; Lemvit, 1993). Pancreatita acută şi angiocolita prezintă însă o rată mai mare a complicațiilor de 1–3%, mortalitatea nedepăşind 0,4%. Angiocolita survine în condițiile prezenței unui sindrom icteric la care este posibilă infestarea iatrogenă a lichidului biliar suprastenotic; necesită poziționarea unei sonde nazobiliare după efectuarea CPER sau efectuarea de papilosfincterotomie (PS) asociată sau nu cu îndepărtarea obstacolului (îndepărtarea calculilor cu sonda Dormia, sau cu balonaş, litotriție mecanică sau electrohidraulică intra- sau extracorporeală; în obstacolele maligne – stentare). Pancreatita acută este o complicație redutabilă, necesitând introducerea diluată a substanței de contrast, nonionică, izoosmotică, fără presiune [19, 20].

Contraindicațiile metodei sunt legate de prezența de stenoze esofagiene, gastrice sau duodenale, afectarea severă a indicilor de coagulare, insuficiențe cardiopulmonare severe.

COLANGIOGRAFIA TRANSPARIETOHEPATICĂ

A fost imaginată în 1952 de Carter şi Saypol. A fost practicată până acum în trei variante – transhepatică extraperitoneală (Priotone, 1960 citat de 1), transhepatoveziculară (Kapandji, 1950

citat de [1]) şi transparietoveziculară laparoscopică (Royer, 1942).

Indicaţiile metodei se referă la:

- Stabilirea sediului şi extinderii leziunilor în icterele mecanice, fiind preferată CPER atunci când CBIH sunt dilatate, obstacolul fiind presupus a se afla proximal pe CBP, joncţional sau segmentar.
- În icterele de etiologie tumorală, cu valori mari ale bilirubinemiei, pentru instalarea unui drenaj percutan sau a unei stentări.
- În situaţiile în care CPER este imposibilă.

Metoda se practică prin puncţie laterală sau dorsală, cu ace Chiba, în tehnica Okuda, cateterul canulând CBIH sub control radiologic sau ecografic. Metoda este cu atât mai indicată cu cât CBIH sunt mai dilatate. Tehnica exploratorie se poate asocia metodelor intervenţioniste permiţând plasarea de endoproteze biliare, dilataţii ale canalelor biliare, extragerea de calculi. Este contraindicată în tulburări ale factorilor de coagulare sau în prezenţa de ascită.

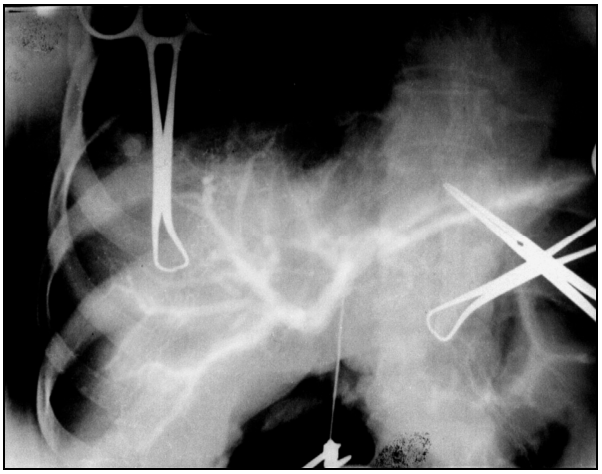


Figura 52.9. Colangiografie transparieto-hepatică.

Colangiografia transjugulară prin cateterismul unei vene suprahepatice este utilizată ca succedaneu al PTC în cazul hepatopatiilor cronice cu afectarea importantă a hemostazei [2, 20].

ECOENDOSCOPIA

Asocierea unui ecograf cu baleiaj rotativ (360°) de înaltă rezoluţie spaţială, ce utilizează ultrasunete de frecvenţă înaltă, de la 7,5 MHz până la 12 MHz şi un endoscop permite studiul precis al modificărilor intramurale ale tubului digestiv şi a organelor învecinate. Interpretarea corectă a imaginilor obţinute prin ecoendoscopie necesită prelevarea acestora printr-o poziţie perpendiculară a transductorului pe structura sau leziunea ce este explorată. Prin schimbarea poziţiei transductorului se obţin secţiuni în trei dimensiuni, cea de-a treia, respectiv extensia longitudinală a leziunii, fiind scanată prin mişcarea lentă a aparatului în sens antero-posterior [22].

Interfaţa lichidă dintre transductor şi peretele intestinal se obţine prin două metode. Prima constă în umplerea cu lichid a organelor cavitare voluminoase, cum ar fi stomacul, iar cea de-a doua metodă obţine această interfaţă lichidă prin umplerea cu apă a unui balonaş situat la extremitatea distală a aparatului. Această a doua metodă se utilizează în explorarea segmentelor înguste de tub digestiv – esofag, duoden, colon, uneori. Cele două metode pot fi utilizate şi împreună.

Ecoendoscopia utilizează în general frecvenţe de examinare înalte, comparativ cu cele utilizate de ecografia convenţională transabdominală. Aceste frecvenţe determină obţinerea de imagini cu rezoluţie înaltă, dar nu permit decât o scăzută penetrare ultrasonică în ţesuturi, de aproximativ 2–5 cm, permiţând explorarea amănunţită a peretelui intestinal, a organelor învecinate – calea biliară principală, pancreas şi a elementelor vasculare – arteriovenoase. Detaliile obţinute împing sensibilitatea metodei în a diagnostica leziuni de 1–2 mm. De regulă, cu cât frecvenţele utilizate sunt mai înalte, cu atât penetrarea în ţesuturi este mai puţin profundă şi invers [23].

Din acest motiv examinarea organelor situate la distanţă faţă de transductorul ultrasonic, de exemplu ficat, splină, rinichi, nu poate fi efectuată, astfel că prin ecoendoscopie se poate obţine o stadializare excelentă a tumorii (T) şi adenopatiilor (N), dar nu şi a prezenţei metastazelor (M) [24].

Ecoendoscopia permite studiul cu maxim de rezoluţie spaţială a CBP de la papilă la nivelul convergenţei fiind utilă în acelaşi timp în explorarea veziculei biliare, a canalului cistic, a pediculului hepatic şi a cefalopancreasului. Oferă relaţii de o acurateţe asemănătoare explorărilor

imagistice radiologice canalare (CPER sau PTC), fără inconvenientele acestor metode legate de morbiditate sau de capacitatea acestora de a explora numai lumenul biliar, fiind deci utilă în explorarea sindroamelor de colestază hepatică indiferent de origine – colangiocarcinoame, tumori periampulare, litiază [21].

Permite în plus biopsia ghidată ecografic prin endoscop, prelevând probe din tumori submucoase sau din ulcerații în care biopsiile endoscopice au fost imprecise sau negative. Leziunile invizibile endoscopic pot fi biopsiate, beneficiind de cealaltă valență a metodei, cea endoscopică, care în plus permite stabilirea (marcarea) locului unde se efectuează ecografia. Puncția ghidată ecografic este de asemenea utilă în biopsierea ganglionilor limfatici sau a leziunilor pancreatice de mici dimensiuni, la care obținerea probelor nu este posibilă prin ghidare ecografică extraluminală sau prin tomografie computerizată.

COLEDOCOSCOPIA

Metodă inițiată de Thornton în 1881 şi îmbunătățită treptat de Babcock (1937), Mac Iver (1941), Wildegans (1953) şi Hopkins (1960). Coledocoscopul clasic este un instrument rigid, angulat în unghi obtuz sau drept, cu un diametru de 3–5 mm, fiind prevăzut cu canal optic, canal operator (prelevări de biopsii sau extrageri de calculi) şi canal de irigare. Dezavantajul utilizării acestui tip de coledocoscop constă din accesul limitat la ambii poli ai CBP şi din utilizarea strict intraoperatorie.

Aceste dezavantaje au fost anulate în mare parte prin introducerea în practica medicală a metodelor de explorare a căii biliare principale, pre, intra şi postoperator, utilizând fibrele optice flexibile. Fibroendoscoapele utilizate în diferite procedee permit nu numai explorarea, dar şi utilizarea unei game variate de proceduri terapeutice.

Intraoperator

Fibrocoledocoscopul (coledocoscop flexibil) utilizează tehnologia fibrelor optice multiple, cu o dimensiune de 35–65 cm, diametrul mediu fiind de aproximativ 5 mm. Se poate utiliza atât în chirurgia clasică, cât şi în cea laparoscopică, fiind util în stabilirea etiologiei obstrucțiilor căii biliare principale, permițând şi îndepărtarea calculilor migrați sau autohtoni, utilizând sonda Dormia. Se poate folosi şi postoperator, introducându-l prin tubul de drenaj Kehr, dacă diametrul acestuia este superior celui al coledocoscopului.

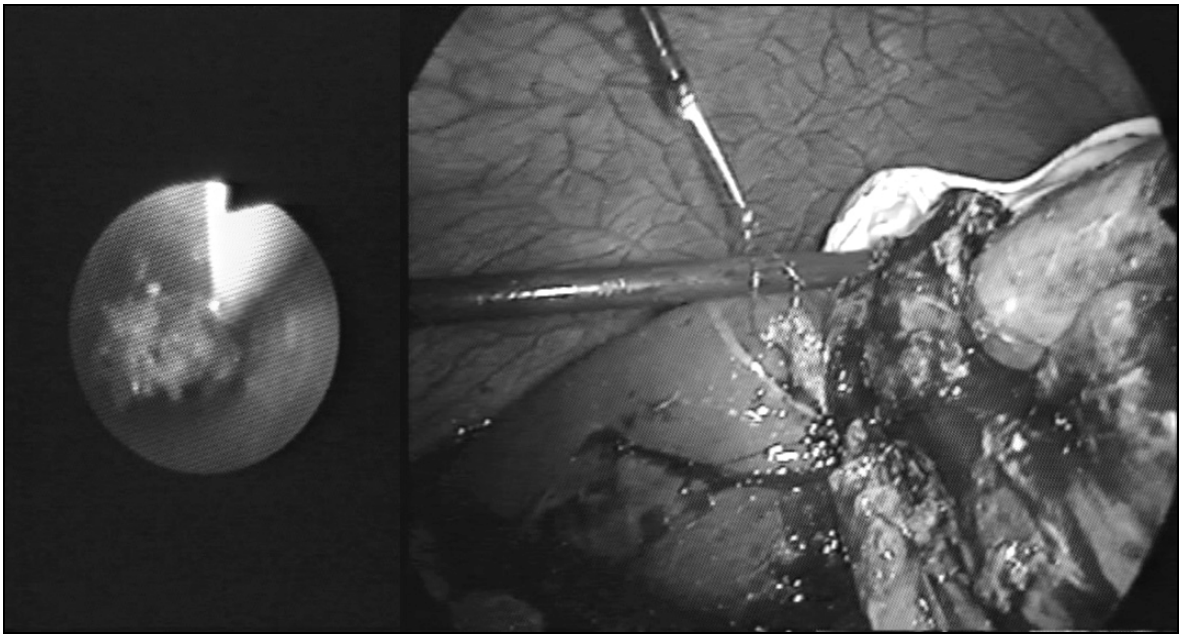


Figura 52.10. Coledocoscopie intraoperatorie – abord laparoscopic.

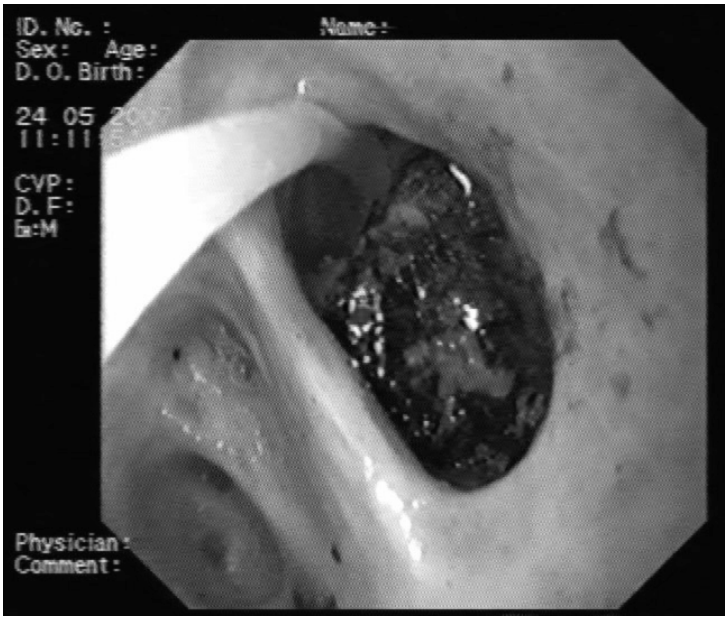


Figura 52.11. Coledocoscopie intraoperatorie – abord chirurgical clasic.

Pre- sau postoperator [6, 17]

Se utilizează fibroendoscopia în explorarea endocoledociană prin mai multe metode:

1. **Metoda „*mother-babyscop*"** (colangioscopie *per* os)

Utilizează un fibroendoscop cu un lumen inferior canalului operator al duodenoscopului (4,8 mm). Se efectuează inițial o PS generoasă care permite accesul acestui *babyscop* în interiorul căii biliare principale. Permite diagnosticul direct, nemediat al etiologiei obstrucțiilor biliare. Terapeutic, este utilizat în litotripsia ultrasonică sau cu laser pulsatil a calculilor care nu pot fi îndepărtați cu sonda Dormia. Mediul lichid necesar litotripsiei este asigurat prin utilizarea canalului operator al *babyscopului*, ce este prevăzut cu o valvă etanşă cu apertura axială şi laterală. Sonda de litotriție este ulterior introdusă prin acelaşi canal operator până la nivelul calculului, după care fragmentele litiazice sunt extrase cu sonda Dormia sau cu balonaş.

Un caz particular al utilizării endoscopiei în explorarea CBP îl reprezintă utilizarea axoendoscopului pediatric ce poate fi introdus printr-o anastomoză coledoco-duodenală sau chiar transpapilar, după efectuarea PS [17].

2. **Colangioscopia percutană transhepatică**

Se realizează după efectuarea unei colangiografii de control prin acul Chiba. Traiectul percutan transhepatic este ulterior dilatat utilizând o sondă cu balonaş, după care, printr-o teacă metalică French 20–22 se introduce colangioscopul. Permite vizualizarea căilor biliare intrahepatice dilatate, a convergenței şi a CBP stabilind etiologia icterelor obstructive. Poate fi dirijat în ramurile arborelui biliar utilizând un fir-ghid, în scop terapeutic, în cazul litiazei intrahepatice. Este utilizată în scop terapeutic şi pentru litiaza CBP, tratamentul constând în litotriție. Este strict indicată în cazul imposibilității utilizării litotriției perorale sau extracorporeale, în tratamentul litiazei intrahepatice, litiazei reziduale sau recidivate după anastomoze hepaticojejunale, etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui D., Constantinescu C., Bratucu E., Chirurgia Regiunii Oddiene, Ed. Academiei Române, Buc., 1987.
2. Regent D., Schmutz G., Genin G., Techiniques d'imagerie du foie des voies biliares et du pancreas, Ed. Masson, Paris, Milan, Barcelone, 1994, pp. 3-32.
3. Nahum H., Faut-il ancore prescrire des cholangiographies intraveineuses ?, Gastroenterol Clin Biol 1990; 14: 651.

4. Brodih R. J., Fink A. S., ERCP, cholangiography and laparoscopic cholecystectomy, The Society Of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons(Sages). Surg. Endosc 1993;7:3-8
5. Seif R.M., routine operative cholangiography: a critical appraisal, Am J Surg 1977; 134: 566–568.
6. Cotton B. P., Williams B. C, Practical gastrointestinal endoscopy, Blackwell Scientific Publ., 1991.
7. Lindsell D. R., Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract, Lancet 1990; 335: 390–3.
8. Metcalf A.M., Ephgrave K.S., Dean T.R., Maher J.W., Preoperative screening with ultrasonography for laparoscopic cholecystectomy: an alternative to routine intraoperative cholangiography, Surgery 1992; 112: 813–6; Discussion 816-7.
9. Baron R. L., Stanley R. J., Lee J. K., Koehler R. E., Levitt R. G. Computed tomographic features of biliary obstruction, Ajr Am J Roentgenol, 1983: 1173-8.
10. Georgescu S. A., Zaharia C., Radiologie si imagistica medicala, Ed. „Carol Davila", Buc. 2003, pp 7-73.
11. Varghese J. C., Liddell R.P., Farrell M.A., Murray F.E., Osborne D.H., Lee M.J., Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis, Clin Radiol 2000; 55: 25 – 35.
12. Wilkinson M., The art of diagnostic imaging: the biliary tree, J Hepatol 1996; 25 (Suppl 1):5 – 19.
13. Salki B., Bauer J., Intravenous cholangiography, ERCP, and selective operative cholangiography in the performance of laparoscopic cholecystectomy, Surg Endosc 1994; 8: 289 – 91.
14. Zidi S. H., Prat F., Le Guen O., Rondeau Y., Rochet L., Fritsch J. *et al*., Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocolithiasis: prospective comparison with a reference imaging method., Gut 1999; 44: 118 – 22.
15. Fulcher A. S., Turner M. A., Capps G. W., Zfass A. M., Baker K.M., Half – Fourier RARE MR Cholangiopancreatography: experience in 300 subjects, Radiology 1998; 207: 21 – 32.
16. Demartines N., Eisnerl., Schnabel K., Fried R, Zuber M, Harder F., Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones, Arch Surg 2000; 135:148-52.
17. Constantinoiu S., Miron A., Mates N. I., Voiculescu B., Icterul litiazic, Ed. Regina Din Arcadia, 1998.
18. Geenen E. J., Fleischer D. F., Waye D. J., Techniques in therapeutic endoscopy, Gower Medical Publishing, New York London, 1992.
19. Cotton P. B., Lehman G., Vennes J., Geenen J. E., Russel R. C., Meyers W. C., Endoscopic sphincterectomy complications and their management: an attempt at consensus, Gastrointest Endosc 1991;37:383-93.
20. Liguory C., Lefgebre I.F., Bonnel D., Traitement endoscopique de la lithiase de la voie biliaire principale, Ed. Tehniques-Encycl. Med. Chir. (Paris, France), 1991, pp. 1-20.
21. Duca S., Coledocul (patologie, explorare, terapeutică chirurgicală), Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1986.
22. Rosch T., Classen M., Gastroenterologic endosonography, Georg Theme Publishers, Inc., 1992, New York, Munchen.
23. Denis B.J., Bas, V., Goudot C., Frederic M., Bigard M. A., Gaucher P., Accuracy Of Endoscopic Ultrasonography (Mus) For Diagnosis Of Common Bile Duct Stones (Cbds) - Gastroentorology 1993; 104: A 358.
24. Palatzzo L., Girollet P.P., Salmeron M., Silvain C., Roseau G., Canard J.M. Et All, Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP, Gastrointest Endosc 1995; 42: 225 – 231.
25. Jeffrey R.D., Federle M. P., Laing F. C., Wall S., Rego J., Moss A.A., Computed tomography of choledocolithiasis, Ajr Am J Roentgenol 1983; 140: 1179 – 83.

C. LITIAZA VEZICULARĂ

EUGEN BRĂTUCU, VIRGILIU PRUNOIU

Patologia biliară este dominată de litiaza veziculară, de departe cea mai frecventă afecţiune a arborelui biliar. De cele mai multe ori, litiaza veziculară este întâlnită la sexul feminin, după 40 de ani. Totuşi, această afecţiune devine simptomatică la numai 50% din purtătorii de calculi. Anual, în lume se efectuează peste 3 milioane de colecistectomii, acestea reprezentând mai puţin de 30% din litiazele veziculare. Restul constituie fracţiunea purtătorilor asimptomatici sau a celor care refuză actul operator.

ETIOPATOGENIE

Cauzele litiazei veziculare sunt actualmente bine cunoscute. Apariţia de calculi în lumenul vezicular este consecinţa unor factori complecşi grupaţi în două categorii: o tulburare în metabolismul componentelor biliare, care face posibilă precipitarea unora dintre aceste componente şi o tulburare mecanică de evacuare a rezervorului vezicular, care creează condiţiile de stază. Numitorul comun al conlucrării acestor factori va fi realizarea unei suprasaturări a bilei cu colesterol, element necesar precipitării litiazice.

În geneza litiazei intervin deci, o multitudine de factori cum ar fi: dezechilibrul între componentele pro- şi antiprecipitanţi din bilă, tulburări de metabolizare ale bilirubinei şi /sau colesterolului, infectarea bilei, insuficienţa evacuării colecistului prin hipokinezie sau prin obstacol în zona ecluzei cervico-cistice. Odată amorsat procesul de litogeneză, calculii vor acţiona în sensul perturbării funcţiei veziculare, comportându-se ca o spină iritativă. Apar ulterior modificări inflamatorii ale peretelui, cu evoluţie cronică sau acută – colecistitele, sau se pot dezvolta leziuni distrofice – colecistoze. Cantonată iniţial la nivelul rezervorului vezicular, boala se poate extinde direct sau indirect la calea biliară principală şi la viscerele adiacente: ficat şi pancreas. În timp se pot contura suferinţe complexe hepato-bilio-pancreatice al căror „*primum movens*" a fost realizat de litiaza veziculară.

FORMAREA CALCULILOR VEZICULARI

Rareori calculii sunt puri, adică formaţi dintr-o singură substanţă: colesterol sau bilirubinat de calciu. De cele mai multe ori calculii au o structură mixtă, în această circumstanţă fiind numiţi şi calculi de stază (sau inflamatori). În mod cert însă, componenta principală a oricărui calcul rămâne colesterolul sau bilirubinatul. Colesterolul din bilă este convertit în cea mai mare parte în acizi biliari, restul eliminându-se ca atare în secreţia biliară. Pentru a-i fi menţinută solubilitatea în bilă, colesterolul este cuplat cu fosfolipide ce conţin acizi graşi nesaturaţi. Se formează microvezicule de colesterol/fosfolipide (lecitină), aceste vezicule fiind în fapt cărăuşii colesterolului. La individul normal veziculele dispar pe măsură ce colesterolul şi fosfolipidele sunt transformate în micelii. Colesterolul nu este hidrosolubil şi pentru a fi menţinut solubil în bilă este cuplat cu acizii biliari şi lecitină. Excreţia biliară a colesterolului şi lecitinei este strict dependentă de secreţia acizilor biliari [1, 2]. Dacă este întrerupt ciclul enterohepatic al acizilor biliari (fistulă biliară externă) se remarcă o creştere a procentului de lecitină şi colesterol în micelii, până la suprasaturare – este aşa-numita bilă litogenică – suprasaturată cu colesterol. În cazurile cu bilă suprasaturată cu colesterol, nu toate veziculele pot fi transformate în micelii. Dat fiind faptul că în convertirea la micelii participă mai mult fosfolipidele, rămân microvezicule cu o cotă

mai mare de colesterol, deci mai instabile, predispunând la cristalizarea colesterolului. Rezultă că precipitarea colesterolului nu are loc în faza micelianã, ci în faza veziculară. În esență, excesul de colesterol în bilă, sau scăderea concentrației de acizi biliari şi lecitină este în măsură să rupă echilibrul şi să permită apariția nucleelor colesterinici, precursori ai litiazei.

Calculii veziculari apar numai la om şi unele primate. Aceasta datorită faptului că aceste specii au o capacitate limitată de a transforma colesterolul în acizi biliari. Excedentul colesterinic este capabil să precipite în condițiile mai sus amintite. Reafirmăm ideea că pentru apariția litiazei este absolut necesară existența unei bile litogenice. Dar, în acelaşi timp, subliniem şi faptul că pentru apariția calculului nu este suficientă doar această condiție. În continuare se discută rolul colecistului în litogeneză.

ROLUL COLECISTULUI

Cu toate că dezechilibrele colesterol/acizi biliari/lecitină pot apare şi în bila formată în ficat, determinând caracterul de bilă litogenică (suprasaturată), calculii apar în colecist şi, în mod excepțional, în canalele biliare intrahepatice. Incapacitatea colecistului de a-şi evacua convenabil conținutul este una dintre cauzele favorizante majore ale litogenezei. Staza veziculară creează condițiile precipitării litiazice prin constituirea de ,,interfețe" între bila restantă şi cea proaspătă, cu densități şi pH-uri diferite, inclusiv cu apariția de nuclee de precipitare datorate germenilor, epiteliilor, mucusului alterat, celulelor inflamatorii. Care sunt situațiile care pot determina o insuficiență evacuatorie a colecistului?

Răspunsul este următorul: tulburările de motilitate veziculară (hipokinezia) şi obstacolele din zona cervico-cistică (,,sifonul" vezicular). Este de reținut faptul că, alături de stază, în geneza nucleeilor de precipitare intervin şi alterările mucusului, care-şi modifică structura biochimică. În ceea ce priveşte obstacolele la nivelul „sifonului" vezicular acestea pot fi:

- stenoza sclero-inflamatorie - tip cisticită;
- modificări distrofice cervico-cistice: adenomiomatoză, colesteroloză;
- anomalii congenitale ale „sifonului" vezicular: hiperplazia valvulelor Heister, sindromul „gâtului de lebădă" (cudura accentuată a segmentului cervico-cistic);
- dischinezii cervico-cistice – în realitate dischinezisme între contracția veziculară şi relaxarea aparatului sfincterian cervico-cistic.

Odată apărute primele precipitate de colesterol apar o serie de factori care participă la dezvoltarea acestora. Astfel, bila conține hipoproteina A1 care are rolul de a inhiba dezvoltarea cristalelor colesterinice, în timp ce mucina veziculară favorizează creşterea precipitatelor. Aceşti factori acționează prin modularea agregării şi fuzionării microprecipitatelor. Hiperproducția de mucină este consecința oricărui proces inflamator sau displazic al epiteliului biliar. Epiteliile descuamate, leucocitele în exces, mucina alterată, acizii biliari neconjugați, excesul de pigmenți biliari, prezența bacteriilor constituie fiecare în parte cauze favorizante pentru precipitarea şi conglomerarea litiazică. De cele mai multe ori aceşti factori se asociază. În esență, este evident că în formarea calculilor intervin o multitudine de factori, dar este absolut necesară existența unei „interfețe" care să constituie nucleul de precipitare (epitelii, leucocite etc.). Aceste nuclee nu se vor transforma în calculi decât dacă intervine şi o insuficiență evacuatorie veziculară, dată de hiposistolia colecistului sau de obstrucția „sifonului" vezicular.

FIZIOPATOLOGIA LITIAZEI VEZICULARE

Prezența calculilor în rezervorul biliar poate fi bine tolerată timp îndelungat, dacă nu se asociază cu staza veziculară. Staza este în măsură să amorseze evoluția nefavorabilă a unei litiaze. Cauzele stazei au fost amintite mai sus, la ele adăugându-se şi staza consecutivă impactării unui calcul în zona infundibulară. Oricare dintre aceste circumstanțe, dar mai frecvent asocierea lor, este răspunzătoare de stagnarea bilei, hiperconcentrarea ei prin resorbție de apă şi hipersecreție de mucus ca răspuns la iritația mecanică produsă de calculi.

Atât hiperconcentrarea bilei, cât şi inflamaţia parietală şi hipersecreţia de mucus vor accentua dificultăţile de evacuare prin sindromul „bilei groase”. Se realizează toate condiţiile instalării infecţiei. Se creează astfel un cerc vicios: staza generează infecţia, ambele determinând modificări semnificative ale bilei, modicări ce favorizează precipitarea litiazică cu formarea de noi calculi şi augmentarea celor existenţi. Calculii de colesterină pură sunt rari: ei sunt rotunzi sau ovoidali, duri, strălucitori, cu suprafaţa fin neregulată, iar pe secţiune au aspect cristalin – cristalele sunt orientate acicular, dispuse radiar spre centrul calculului. Calculul pigmentar are o consistenţă mult mai redusă, este faţetat sau neregulat, de culoare brun-negru sau maroniu (cel de colesterol este de culoare alb-crem). În fine, calculii micşti, sau de stază, sunt cei mai friabili, nu au luciu, sunt maţi, de culoarea pământului.

MANIFESTĂRI CLINICE

Staza şi infecţia sunt elementele care, de cele mai multe ori, dau expresie clinică litiazei veziculare.

Simptomatologia clinică poate fi sistematizată în funcţie de amploarea suferinţei astfel:

a. Faza tulburărilor dispeptice. Pacientul acuză disconfort digestiv, greaţă, inapetenţă, flatulenţă, deci o multitudine de simptome nesistematizate, polimorfe, care nu au nimic caracteristic pentru patologia biliară. Acest gen de suferinţe sunt întâlnite intr-o varietate mare de afecţiuni ale aparatului digestiv. În acest stadiu nici nu se evocă de obicei o suferinţă biliară, iar etapa descrisă poate dura ani de zile, sau din contră poate lipsi cu desăvârşire.

b. Faza durerilor paroxistice – colica biliară. Frecvent litiaza debutează prin colică biliară: durere intensă, violentă chiar, localizată în hipocondrul drept şi cu iradiere în epigastru. Acest tip de durere este reprezentanta contracturii tetaniforme a musculaturii netede veziculare. Contracţia este supradozată, cu caracter tonic în încercarea de a evacua colecistul; este o contractură de luptă pentru a învinge o rezistenţă în calea evacuării bilei. Durerea este violentă, cu exacerbări, pe fondul unui platou dureros permanent. În timpul paroxismelor de maximă intensitate, bolnavul nu-şi mai găseşte locul, este extrem de agitat, într-un cuvânt este „frenetic”. Agitaţia din colică nu mai este întâlnită în alt tip de durere abdominală, oricât de atroce ar fi aceasta. Situaţii similare se mai întâlnesc doar în alte tipuri de colici cum ar fi: colica ureterală, colica intestinală. Există şi o serie de simptome de acompaniament ale durerii colicative: greaţă, vărsături, cefalee şi, uneori, fotofobie. De cele mai multe ori colica este declanşată de un prânz colecistochinetic: ouă, grăsimi.

c. Faza complicaţiilor. Litiaza aflată în acest stadiu se prezintă cu o simptomatologie dictată de natura complicaţiei, forma clinică şi evoluţia bolii. În astfel de împrejurări se regăsesc semnele infecţiei (frison, febră), ale retenţiei biliare (icterul), ale peritonitei localizate sau difuze, ale pancreatitei acute de cauză biliară. Toate acestea sunt prezentate la paragraful destinat evoluţiei şi complicaţiilor litiazei veziculare.

DIAGNOSTIC POZITIV

Anamneza evocatoare şi examenul clinic atent nu sunt suficiente pentru a stabili un diagnostic ferm decât în unele situaţii de colecistită acută în hidrops. În rest, diagnosticul nu poate fi decât prezumtiv. O bună parte dintre bolnavi se prezintă la medic în urgenţă, pentru dureri paroxistice cu caracter de colică biliară. Mecanismele colicii au fost descrise la fiziopatologia litiazei. Se manifestă ca o durere intensă „în platou”, sau ca o durere de fond cu exacerbări violente la intervale de 3–5 minute. Examenul clinic în plină colică va înregistra: durere vie în aria veziculară, manevra Murphy pozitivă, posibilă palpare a colecistului.

Durerea în aria veziculară poate fi întâlnită şi în afecţiunile rinichiului drept, ale unghiului hepatic al colonului şi ale segmentului piloro-duodenal. Maximul dureros se află în punctul cistic – locul în care marginea dreptului abdominal intersectează rebordul costal anterior (corespunde articulaţiei condro-costale IX şi liniei medio-

claviculare). Nu rareori durerea se proiectează în epigastru. Exacerbarea durerii în timpul inspirului profound, mâna examinatorului fiind plasată în punctul cistic, este cunoscută sub numele manevra Murphy pozitivă. Colecistul se poate palpa doar în situația în care se află în hidrops, adică destins de volum şi în tensiune. Mai există o circumstanță în care colecistul este palpabil – plastronul vezicular – în această situație se percepe o masă fără limite precise, cu marginile şterse, foarte dureroasă. În fața unui pacient bănuit de litiază veziculară trebuie precizate câteva aspecte:

A avut frison şi febră?

Colecistul este palpabil?

Există semne de iritație peritoneală?

Există icter?

Etapa paraclinică are meritul de a aduce precizările diagnostice. Odată cu apariția ecografiei se poate considera că deținem o metodă aproape infailibilă pentru diagnosticul litiazei veziculare. Ecografia este investigația de debut obligatorie. Aceasta oferă relații precise asupra prezenței sau absenței litiazei. Ea a înlocuit, fără drept de apel, clasicul examen colecistografic. Ecografia, fiind neinvazivă, poate fi efectuată şi la bolnavii icterici sau la cei aflați în complicația septică a unei colecistite (hidrops, colecistită acută, plastron, angiocolită – situații ce contraindică colecistografia). Metoda este rapidă şi permite aprecieri asupra formei, volumului, pereților şi conținutului vezicular. Ingroşarea pereților veziculari, prezența imaginilor de calculi cu „con de umbră", dedublarea pereților, inomogenitatea conținutului, sunt tot atâtea semne evocatoare ale suferinței colecistului. Litiaza este obiectivată de ecourile puternice, uneori mobile cu poziția bolnavului şi de prelungirea ecoului – „con de umbră". Grosimea pereților peste 3 mm are semnificația unui proces acut. Uneori se pot observa imagini aerice în grosimea peretelui – emfizem parietal – elocvent pentru un proces supurativ. Septările, cudurile rezervorului vezicular sunt uşor de evidențiat. Totodată se obțin informații asupra căilor biliare intra şi extrahepatice, cât şi asupra pancreasului. Ultrasonografia nu este capabilă să conchidă singură asupra necesității explorării pre sau intraoperatorii a căii biliare principale. Această tehnică evidențiază dilatarea axului biliar principal în 98% din cazuri [3].

Figura 52.12. Ecografie – litiază veziculară multiplă.

Rezumând, tabloul clinic al litiazei veziculare este dominat de colica biliară. Aceasta este prezentă ori de câte ori are loc o migrare de calcul fie în zona infundibulo-cervico-cistică pe care o blochează, fie transcistic în coledoc. Colica veziculară are sediul în hipocondrul drept sau în epigastru. Dacă la colica biliară se adaugă un colecist palpabil – hidrops vezicular. Dacă bolnavul are frison şi febră – colecistită acută,iar dacă şi icterul este prezent ne aflăm în fața unui sindrom coledocian. Asocierea şi a sindromului de iritație peritoneală semnalează peritonita localizată sau generalizată. În plus, trebuie reținut că aceste suferințe apar cu precădere la persoane supra-ponderale, după abuzuri alimentare în care domină alimentele colecistochinetice. O litiază veziculară identificată ecografic nu impune efectuarea şi a altor explorări imagistice, în absența sindromului icteric.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Prezența litiazei veziculare nu explică întotdeauna suferința exprimată de bolnav.Este posibil ca litiaza să existe, dar suferința să fie datorată altei afecțiuni capabilă să mimeze o simptomatologie similară cu cea colecistică. Se

impune uneori efectuarea unui diagnostic diferențial cu o serie de boli capabile să se manifeste prin dureri în hipocondrul drept şi fenomene dispeptice. În această categorie intră o serie de afecțiuni chirurgicale, cum ar fi:

– Boli nechirurgicale: pneumonii bazale drepte, pleurezii bazale drepte, zona zoster la debut, nevralgii intercostale drepte. Toate acestea pot evolua prin durere „în eşarfă" la baza hemitoracelui, cu iradieri în hipocondrul drept şi în epigastru. Chiar dacă ecografic s-a decelat litiaza veziculară, examenul radiografic pulmonar este obligatoriu. Coexistența litiazei cu una dintre afecțiunile mai sus enumerate nu este deloc excepțională. O mențiune aparte este rezervată infarctului miocardic acut postero-inferior care nu rareori este acompaniat de o durere violentă epigastrică.Obligativitatea obținerii unui traseu electrocardiografic se subânțelege de la sine.

– În acelaşi timp există şi o serie de suferințe abdominale care pot simula o litiază veziculară: durerea ulceroasă, gastro-duodenita acută, diskineziile bilio-duodenale, colica pielo-ureterală dreaptă.

Actualmente rareori apar probleme de diagnostic diferențial,diagnostic care în mod tradițional trebuia efectuat cu o serie de afecțiuni medicale sau chirurgicale: pneumonie bazală dreaptă, colică ureterală dreaptă, ulcer perforat etc. Imagistica modernă este în măsură să tranşeze eventualele controverse diagnostice.

Totuşi, din punct de vedere clinic, merită schițate etapele diagnosticului diferențial care în cele din urmă vor fi tranşate tot pe calea explorărilor imagistice.

În colica biliară, iradierea cranială a durerilor cu debut la nivelul hipocondrului drept, se datorează pe de o parte conexiunilor nervoase, iar pe de altă parte unor afecțiuni asociate. Iradierea clasic descrisă interscapulo-vertebral drept sau la nivelul articulației scapulo-humerale drepte, poate fi asociată unei periartrite scapulo-humerale. La fel, iradierea precordială dreaptă asociată unei cardiopatii ischemice, sau iradierea transversală „în bară", din cursul unor forme de pancreatită asociată.

Colica biliară se pretează la diagnostic diferențial cu toate sindroamele dureroase localizate în etajul abdominal superior la nivelul hemiabdomenului drept. Astfel ar intra în discuție pentru început suferințele de la baza toracelui drept cum ar fi pneumopatiile sau pleureziile bazale drepte, pleurodinia, sindromul Titze, nevralgiile intercostale sau subcostale drepte, zona zoster sau chiar periartritele scapulo-humerale drepte (datorită iradierii durerii). Ar fi de amintit şi colica hepatică, datorată unei distensii brutale a capsulei Glisson, datorate mai ales unor hepatomegalii rapid progresive, ca în insuficiența cardiacă.

Dintre afecțiunile digestive, ale organelor vecine, se impune diagnosticul diferențial cu ulcerul duodenal, în care ritmicitatea şi periodicitatea durerii este tipică, ulcerul perforat cu debut violent, abdomen de lemn şi pneumo-peritoneu, herniile hiatale în care durerile datorate refluxului gastro-esofagian au de asemenea o manifestare proprie, pancreatita acută sau cronică în care antecedentele precum şi iradierea transversală „în bară" sau transfixiant posterioară este, de asemenea, caracteristică. Debutul epigastric al durerii din apendicita acută, poate fi uneori înşelător, deşi în următoarele ore, durerea se localizează în fosa iliacă dreaptă difuzând ulterior pe toată aria abdominală [1].

O mențiune particulară se referă la dispragia intermitentă de tip Ortner, sau stenoza de arteră mezenterică superioară, în care durerile apar întotdeauna postprandial la nivelul etajului abdominal superior, având însă o iradiere cranio-caudală caracteristică.

Colica renală dreaptă diferă esențial de colica biliară prin faptul că durerea apare la nivelul regiunii lombare drepte, are o iradiere caracteristică caudală, pe traiectul ureterului până la nivelul organelor genitale, fiind însoțită de regulă de semne urinare.

Febra şi frisonul au semnificație în patologia biliară pentru formele gangrenoase de piocolecistită acută sau pentru angiocolită. În abcesele hepatice primitive sau hidatice, absența icterului, durerile continue, ascensionarea hemidiafragmului drept sau un posibil focar septic peritoneal, sunt doar câteva elemente de diferențiere. La fel constituirea unui abces subfrenic drept poate fi

luată în considerare, eventualitate care se referă însă doar la cazurile operate.

În cadrul sindroamelor icterice, diagnosticul diferențial are în vedere în principal neoplasmele căilor biliare extrahepatice, în care icterul este indolor, afebril, se intensifică treptat fără perioadă de remisiune, repleția sau distensia veziculară fiind alternativele care tranşează nivelul stenozei neoplazice.

Paragraful destinat diagnosticului nu poate fi închis înainte de a trece în revistă o serie de forme particulare de evoluție a litiazei veziculare. În esență acestea sunt cele care favorizează stabilirea tardivă a diagnosticului sau chiar erorile terapeutice. Sunt o serie de împrejurări în care colecistita acută poate pune reale probleme de diagnostic. Aceste împrejurări sunt constituite de grefarea complicației septice pe un teren precar din punct de vedere al reacției de apărare. Se creează astfel premisele constituirii unor forme hiperseptice ce evoluează cu o extremă rapiditate la un prag subclinic dovedit de sărăcia suferinței, dar cu un răsunet general foarte grav. Astfel de situații le întâlnim la bătrâni, la pacienții diabetici, în postoperator sau postpartum, la imunodeficitari (pacienți sub tratament imunomodulator sau imunosupresivi, SIDA, colagenoze), la cei cu accidente acute cerebro-vasculare sau sechele senzitive ale acestora, la politraumatizați. În toate aceste împrejurări, dominanta clinică o constituie, de obicei, maladia de fond. Colecistita acută sau chiar supurația veziculară cronică va avea o evoluție înşelătoare, sărăcăcioasă, la această categorie de pacienți. Evaluarea clinică nu oferă satisfacțiile aşteptate decât rareori. Apelul la imagistică constituie soluția salvatoare de maximă valoare mai ales la acest grup de bolnavi. În cadrul acestei tehnici, laparoscopia de diagnostic poate oferi o soluție valoroasă ce poate fi continuată cu sancțiunea terapeutică.

Evident că etapa laparoscopică urmează unei ecografii cât de cât revelatoare a suferinței veziculare. Deseori însă, la aceşti bolnavi, peretele vezicular nu prezintă semiotica ecografică tipică pentru un proces acut, fapt perfect explicabil prin incapacitatea de răspuns la agresiunea septică locală.

În fine, tot în cadrul formelor particulare de evoluție a litiazelor veziculare se impun a fi discutate acelea care coexistă cu o altă afecțiune digestivă. Este cazul litiazelor asociate ulcerului duodeno-gastric, tumorilor gastrice, bolii de reflux gastro-esofagian, inclusiv cancerul colonic. În astfel de împrejurări, litiaza veziculară poate constitui o descoperire ecografică întâmplătoare, suferința pacientului având o cu totul altă cauză, interpretată eronat ca aparținând ariei biliare. De exemplu, o tumoră renală dreaptă sau o hidronefroză incipientă, un cancer de unghi hepatic al colonului, pot simula până la un punct o colecistopatie. Confirmarea ecografică a acesteia din urmă nu poate decât să faciliteze orientarea terapeutică în mod eronat. Nu este momentul aici pentru detalierea acestor situații neobişnuite. Merită reținut doar un singur lucru – anamneza şi examenul clinic atent sunt singurele în măsură să ghideze în mod adecvat chirurgul spre afecțiunea dominantă, evitând astfel ,,mirajul primei leziuni".

FORME ANATOMO-CLINICE

Există suficient de variate forme clinice sub care se poate prezenta o litiază veziculară: latentă („mută" simptomatic), dispeptică, pseudoulceroasă, migrenoasă, dureroasă, pseudoanginoasă, pseudo-neoplazică (debut icteric). Din această enumerare, de cele mai multe ori ne confruntăm cu formele dureroase (debut colicativ) şi cu cele acute (colecistită acută). Asupra lor nu mai insistăm, ele fiind bine cunoscute şi reprezentând obişnuitul. Forma latentă constituie o descoperire incidentală cu ocazia unei ecografii. Alți bolnavi pot avea suferințe de tip ulceros şi unii chiar sunt tratați ca atare, mai ales dacă endoscopia descoperă o leziune ulceroasă. O altă parte urmează luni sau ani de zile tratamente pentru ,,gastro-duodenită cronică". În fine, forma dispeptică îmbracă caracterul unei dispepsii nonulceroase, cu simptomatologie proteiformă nesistematizată dominată de greață, balonări postprandiale, tulburări de tranzit. Formele pseudoneoplazice sugerează o leziune malignă ce obstruează fluxul bilio-duodenal – icter indolor, afebril şi progresiv.

Sunt forme deosebit de înşelătoare. De aici se poate desprinde o singură concluzie cu valoare practică: bolnavul surpris cu suferinţă de tub digestiv înalt trebuie să fie supus în mod obligatoriu unei ecografii hepato-bilio-pancreatice şi unei endoscopii gastro-duodenale. Coexistenţa ulcer-colecistopatie sau colecistopatie – boală de reflux gastro-esofagian nu este nici rară, nici întâmplătoare.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

În marea lor majoritate, la început, litiazele veziculare sunt aseptice. Este firesc însă ca pe măsură ce timpul trece, măsurat în ani, să apară o serie de complicaţii în care sepsisul joacă un rol cardinal. Suprainfectarea mediului vezicular constituie aproape regula în cazul leziunilor vechi, neglijate de pacienţi. Există însă şi litiaze care debutează secundar unor infecţii (tifică, salmonelozică, *Escherichia Coli)* sau unei colecistopatii de tip colecistozic (adenomiomatoză, colesteroloză). Factorul infecţios, odată instalat, scurtează în mod remarcabil perioada până la prezentare la medic, deoarece suferinţa se intensifică. Aproximativ 50% dintre purtătorii de calculi vor dezvolta complicaţii sau suferinţe severe, 30% vor avea suferinţe minore şi 20% nu vor avea nici o suferinţă subiectivă (litiaze „tăcute").

Iată, sistematizate, aceste redutabile **complicaţii**:

a. **Infecţioase** – suprainfectarea bilei conduce la colecistită acută sau cronică.

În măsura în care bila infectată se elimină în duoden, nu va surveni un proces inflamator acut. Totul va decurge sub forma inflamaţiei cronice dată de iritaţia mecanică a calculilor şi de un microbism latent. Cu timpul, prezenţa calculilor antrenează inflamaţia şi displazia peretelui vezicular, elemente care definesc colecistita cronică. În condiţiile unui cistic obstruat de calculi sau prin sclerodistrofie se creează condiţiile perfecte unei colecistite acute.

Colecistita acută este una din cele mai redutabile complicaţii ale litiazei veziculare. Ea constituie cea mai frecventă cauză de abdomen acut de origine biliară. Asocierea dintre infecţie şi obstrucţie a sifonului vezicular determină o „cavitate septică închisă", propice proliferării microbiene. *Escherichia Coli, Klebsiella*, anaerobii, stafilococul sunt răspunzători de elementul infecţios. Peretele vezicular suferă alterări graduale, începând cu necroza septică a mucoasei. Ulterior sunt implicate şi structurile mai profunde, constituindu-se microabcese parietale şi zone de gangrenă ce creează condiţiile pentru perforare. Uneori, în jurul colecistului aderă o serie de elemente viscerale de vecinătate, în tendinţa de a bloca diseminarea procesului septic. Colonul transvers cu mezocolonul său, marele epiploon şi duodenul pot forma împreună plastronul vezicular, extraperitonizând astfel colecistul hiperseptic. Perforarea abcesului vezicular în plastron va determina plastronul abcedat. Deseori, în cursul unei colecistite acute, cavitatea veziculară se transformă într-un veritabil abces, denumit şi piocolecist. Fazele de infecţie a peretelui vezicular se succed de la inflamaţia catarală, la cea flegmonoasă şi în fine la gangrenă [1, 4].

Colecistita cronică îmbracă fie forma hiperplazică,fie pe cea sclero-atrofică. Iritaţia litiazică este capabilă de a determina o hiperplazie a mucoasei ce capătă un aspect velurat, pe alocuri chiar papilifer. Evoluţia în timp se face spre forma sclero-atrofică, prin înlocuirea procesului inflamator cu ţesut conjunctiv fibros. Progresiv dispar mucoasa, submucoasa şi musculara, fiind substituite de ţesut fibro-colagenic şi depuneri de calciu. Rezultă că transformarea sclero-atrofică constituie faza finală a remanierilor histologice, fiind necesari ani şi ani de zile pentru apariţia ei. Cavitatea veziculară se reduce considerabil, uneori dispare complet, peretele mulându-se pe calculi şi ajungând la o grosime de 2–5 mm. În aceste condiţii colecistul nu mai îndeplineşte nici o funcţie, nu are activitate motorie în absenţa structurilor musculare şi este practic exclus din tranzitul biliar. În timp apar resorbţii ale pigmentului biliar, hiperconcentrare de mucus, precipitări de calciu, rezultând mucocelul, bila calcică sau chiar „vezicula de porţelan" al cărei perete este pe deplin calcificat sau cartilaginos.

În mod evident colecistul sclero-atrofic este incapabil de a dezvolta activitate motorie, colica biliară nefiind în consecinţă întâlnită în această formă de colecistită. În schimb ea este frecvent sediul unui abces vezicular cronic şi constituie situaţia cea mai obişnuită de acompaniament a complicaţiilor fistulare. Totodată, remanierile sclero-fibroase colecistice şi pericolecistice conduc deseori la alterarea remarcabilă a anatomiei locale, prin procese de ,,pediculită lemnoasă". Aceasta îngreunează considerabil disecţia elementelor pediculare şi realizează condiţii de risc suplimentar în cursul colecistectomiei. Incidentele şi accidentele colecistectomiei deţin o cotă mai mare în cazul colecistitei sclero-atrofice, comparativ cu restul colecistopatiilor.

b. **Migratorii** – factorul propulsor reprezentat de contracţia veziculară este în măsură să mobilizeze calculul. Drumul calculilor poate fi mai scurt sau mai lung în funcţie de mărimea lor şi de calibrul canalului cervico-cistic. Calculul cu diametrul de peste 5 mm, se blochează cel mai frecvent în zona infundibulară. Calculii cu diametrul sub 5 mm sunt capabili să traverseze ecluza cervico-cistică şi să ajungă în calea biliară principală. Călătoria lor poate continua, dacă regiunea oddiană este complezentă. Însă, de obicei, ei rămân să locuiască în CBP sau se impactează în ampula hepato-pancreatică determinând ileusul vaterian litiazic. Oricum ar fi, fie că rămân în coledoc sau ampulă, fie că traversează zona oddiană, calculii vor declanşa icterul mecanic şi eventual, angiocolită acută sau cronică.

Calculii ce se impactează în zona sifonului vezicular determină o obstrucţie acută ce va fi urmată de constituirea unui hidrops vezicular (bilă neinfectată) sau de instalarea unei hidropiocolecistite acute (bilă septică). Trecerea de la o formă la alta este dependentă în genere doar de factorul timp. Cu cât obstacolul are o vechime mai mare cu atât mai mari sunt şansele de dezvoltare a colecistitei acute. Actualmente, în era antibioticoterapiei, asistăm şi la apariţia unor forme particulare. Pacientului supus unei ,,băi de antibiotice" i se creează condiţiile de a persista într-un hidrops cu bilă aseptică. În timp, pigmenţii biliari se resorb, mucusul în exces va prevala şi se va constitui un mucocel cu bilă albă. În mod firesc, este întâlnită situaţia în care calculul blocat în sifon revine în cavitatea veziculară, permiţând astfel reluarea tranzitului biliar şi dispariţia hidropsului (hidrops intermitent).

Evident că microcalculii cu diametrul 1–3 mm sunt cei mai agresivi, ei trecând relativ uşor prin zona cervico-cistică. Pasajele repetate prin regiunea oddiană pot determina leziuni locale iniţial inflamatorii, iar ulterior chiar sclero-inflamatorii şi distrofice, cunoscute sub numele de sclero-distrofii oddiene. Acestea sunt capabile să genereze stenoze mai mult sau mai puţin strânse ale regiunii, cu repercusiuni asupra hemodinamicii biliare şi pancreatice (icter, angiocolită, pancreatită acută şi cronică).

c. **Fistulare şi perforative** – din fericire sunt destul de rar întâlnite, dar redutabile în ceea ce priveşte rezolvarea lor chirurgicală.

Fistula presupune existenţa a doi parteneri, dintre care unul este în mod obligatoriu colecistul. Celălalt partener poate fi reprezentat de calea biliară principală (fistulă bilio-biliară), duoden (fistulă bilio-duodenală) sau colon transvers (fistulă bilio-colică). Excepţional, fistulizarea se poate constitui la tegument (fistulă bilio-cutanată). Condiţia esenţială, din partea colecistului este aceea de a exista un proces septic vezicular. Viscerele de vecinătate, mai sus enumerate, aderă intim la colecist. Supuraţia veziculară este în măsură să-şi găsească în mod spontan o cale de drenaj. Se realizează astfel erodarea progresivă a pereţilor ce separă cei doi parteneri fistulari, în final realizându-se comunicarea prin care conţinutul vezicular ajunge să pătrundă în receptorul biliar sau digestiv. Cel mai frecvent erodarea se produce în dreptul unui calcul inclavat infundibular, direcţia de fistulizare fiind spre coledoc sau duoden. Este posibil ca fistula să se închidă spontan, dar de cele mai multe ori ea se va manifesta clinic. Simptomatologia nu are o specificitate remarcabilă, comparativ cu litiaza biliară necomplicată. Apariţia unui sindrom icteric, angiocolitei sau a ileusului la un bolnav purtător de calculi voluminoşi poate sugera complicaţia fistulară. Rareori însă diagnosticul

este pus în preoperator – un examen radiologic simplu poate arăta pneumobilie în cazul fistulelor duodenale sau colice, iar prânzul baritat sau irigografia este în măsură să injecteze căile biliare.

Rareori vărsătura poate să conțină calculi sau aceştia să apară în scaun în cazul fistulei colice. Fistula colecisto-coledociană pune cele mai delicate probleme de rezolvare chirurgicală şi de aceea trebuie recunoscută la timp intraoperator prin colangiografie şi explorare instrumentală.

O formă particulară de complicație fistulară o reprezintă ileusul biliar. Calculul vezicular cu diametrul de minimum 3–4 cm părăseşte colecistul, trecând în duoden sau colon. Obstrucția colică prin calcul este excepțională datorită calibrului lumenului colic. De cele mai multe ori, un astfel de calcul voluminos se blochează în duoden, la unghiul Treitz, sau la valvula ileo-cecală. Nu sunt excluse nici fistulele colecisto-jejunale sau chiar antrale.

Clinic, această complicație se manifestă printr-un tablou de ocluzie înaltă, obstacolul fiind de cele mai multe ori plasat la nivelul ileonului terminal, denumit şi „culoarul de gardă". De cele mai multe ori istoricul suferinței biliare este de lungă durată, dar complicația a fost precedată de un episod acut vezicular ce a fost succedat de sindromul ocluziv. Scenariul clinic al ileusului biliar se desfăşoară clasic în trei acte. Primul act îl constituie un episod revelator al unei colecistite acute cu formarea unui plastron subhepatic patent. După un asfel de paroxism, durerea cedează brusc, febra dispare şi starea generală revine la normal. Actul doi corespunde parcursului litiazic endoluminal exprimat prin dureri migratorii intestinale, acompaniate eventual de melenă. În fine, ultima etapă corespunde blocării calculului şi instalării ocluziei acute cu tot cortegiul său de suferințe: inclavarea duodenală supravateriană oferă tabloul stenozei pilorice, cea subvateriană evoluând cu ocluzie înaltă, fără distensie, dar cu vărsături incoercibile.

În ceea ce priveşte *complicațiile perforative*, acestea pot surveni în peritoneul liber (peritonită biliară) sau în plastron (plastron abcedat). Din fericire, doar aproximativ 1% din litiazele veziculare evoluează spre perforarea în peritoneul liber. Aceasta survine în formele gangrenoase, mai frecvente la vârstnici, unde există o componentă importantă de ischemie viscerală.

Aproximativ 10% din colecistitele acute prezintă şi zone de necroză parietală, zone ce pot fi difuze sau parcelare, de cele mai multe ori în dreptul unui calcul inclavat infundibular. Când perforația a fost precedată de formarea unui plastron, supurația periveziculară este evident localizată sub forma unui abces în plastron.

d. **Complicațiile degenerativ-neoplazice** – aproximativ 85–90% dintre neoplasmele colecistului survin la un bolnav purtător de calculi veziculari. În ce măsură litiaza este răspunzătoare de degenerarea malignă este greu de stabilit. Deseori degenerarea malignă constituie o surpriză intraoperatorie, în cursul unei intervenții indicate pentru tratamentul litiazei. Cel mai frecvent degenerarea survine pe un colecist litiazic cu evoluție îndelungată la un bolnav vârstnic.

TRATAMENT

Litiaza veziculară, prin gravitatea complicațiilor sale potențiale, reclamă o rezolvare chirurgicală, inclusiv în formele asimptomatice, descoperite întâmplător. Este adevărat că 50% dintre purtătorii de litiază vor rămâne asimptomatici toată viața. Este de recomandat, totuşi, ca orice litiază veziculară, chiar şi cea silențioasă, să fie tratată radical. Acest punct de vedere este susținut de următoarele considerente:

- se evită complicațiile veziculare septice, cu risc crescut ;
- se evită complicațiile coledociene şi cele pancreatice: angiocolita, icterul, pancreatita acută şi cronică;
- se face profilaxia degenerării neoplazice a colecistopatiei litiazice – 80% din neoplasmele veziculare survin pe un colecist calculos.

Se acceptă faptul că numai 50% dintre purtătorii de calculi vor dezvolta suferințele biliare cunoscute, inclusiv complicațiile dintre care unele grave, chiar fatale. Din păcate, nu avem posibilitatea de a stabili care dintre litiazici va

dezvolta complicaţii şi care dintre ei nu le vor dezvolta. Deci, nu putem selecta pe cei care au nevoie de tratament de cei care nu au nevoie. Tratamentul chirurgical în etapa complicaţiilor – septică, migratorie, perforativă – este acompaniat de o serie de sechele postoperatorii şi de o rată apreciabilă a mortalităţii, de până la 5%. Mortalitatea postchirurgicală înainte de apariţia complicaţiilor se situează la o valoare de 0,3–0,5%. Diferenţa este semnificativă. Pentru aceste motive se recomandă tratamentul radical al tuturor litiazelor, simptomatice dar şi asimptomatice. În acest mod, o bună parte dintre purtătorii de calculi vor fi puşi la adăpost de o serie de complicaţii redutabile.

Figura 51.13. Colecist litiazic – piesa de ablaţie.

În ultimii 20 de ani s-au înregistrat progrese remarcabile în diversificarea tratamentului litiazei biliare în general şi, evident, în cel al litiazei veziculare. Au apărut metode noi, care nu aparţin chirurgiei clasice. Timp de peste 100 de ani, după prima colecistectomie efectuată de Langenbuch, îndepărtarea colecistului pe cale chirurgicală deschisă a fost singura metodă abilitată să rezolve litiaza veziculară. Au apărut însă noi tehnici cu valenţe terapeutice: radiologice, ecografice şi endoscopice. Primele două variante aparţin radiologilor. Cea de a treia este de resortul endoscopistului. Începând din 1987 a apărut o metodă care actualmente constituie „regula de aur" – colecistectomia laparoscopică. Există deci actualmente o serie întreagă de opţiuni terapeutice pentru litiaza veziculară.

De la început trebuie spus că metodele radiologice, cele ecografice şi cele endoscopice au încă un statut insuficient de bine definit în ansamblul terapiei litiazei veziculare. În esenţă, în tratamentul litiazei rămân prioritare două metode care realizează ablaţia colecistului litiazic, dar pe căi diferite: colecistectomia laparoscopică şi cea chirurgicală clasică. Ceea ce se reproşează celorlalte tehnici, nechirurgicale, este faptul că lasă colecistul pe loc, îndepărtează doar calculii, permiţând recidiva litiazei. Sunt metode neablative. Metodele neablative sunt rezervate bolnavului care refuză actul chirurgical şi a cărui litiază este necomplicată. Recidivele litiazice survin în medie la doi ani şi se regăsesc la cca. 40% din pacienţii neoperaţi chirurgical.

Colecistectomia laparoscopică – metodă radicală care îndepărtează organul gazdă a calculilor – colecistul. Actualmente s-a impus fără echivoc calea laparoscopică de îndepărtare a colecistului. Anul 1980 a permis apariţia video-laparoscopiei.

În martie 1987, la Lyon, a fost efectuată prima colecistectomie pe cale laparoscopică. Metoda a cunoscut o difuziune rapidă şi o extensie fără precedent. În SUA a fost denumită „noua revoluţie franceză". Această tehnică miniinvazivă s-a bazat pe folosirea în scop terapeutic a unei vechi metode de diagnostic – laparoscopia (celioscopia). În 1901, Kelling a folosit un cistoscop pentru a obţine vizualizarea viscerelor peritoneale. În 1911, H.C. Jacobaeus a introdus metoda la om inclusiv pentru abordul toracic. Progresele au fost extrem de lente, accelerându-se abia după introducerea insuflării automate a cavităţii peritoneale,datorată lui K. Semm. Ph. Mouret întreprinde astfel prima colecistectomie laparoscopică în 1987. Iniţial metoda a fost acceptată cu destulă rezervă, dar foarte rapid a fost adoptată şi şi-a obţinut o bine meritată legitimitate. Astăzi, este o tehnică standard, de necontestat ca metodă standard, practicabilă la aproximativ 95% dintre colecistectomii. De altfel, chirurgiei miniinvazive i se acceptă extensia în aproape orice domeniu, totul fiindu-i aprobat şi permis: chirurgie digestivă, chirurgie toracică, endocrină, articulară şi chiar neurochirurgie.

Procedeul colecistectomiei laparoscopice respectă întrutotul timpii ablației clasice a colecistului, în manieră retrogradă, anterogradă sau bipolară. De altfel, accidentele şi incidentele sunt relativ similare colecistectomiei clasice şi rata frecvenței acestora este asemănătoare.

Evident că există o serie de contraindicații ale colecistectomiei miniinvazive. Pentru a evita complicațiile chirurgiei laparoscopice trebuie respectate contraindicațiile acestei metode: colecistita acută ce evoluează cu „pediculită lemnoasă", plastronul vezicular, antecedente de chirurgie supraombilicală, insuficiențe cardio-respiratorii manifeste, colecist scleroatrofic, fistule bilio-digestive şi bilio-biliare. Metoda are avantaje considerabile şi este şi este atractivă din următoarele motive: diminuarea durerii postoperatorii, spitalizare scurtă 1–3 zile, recuperare rapidă cu reluarea activității în termen de 10–14 zile, avantaj estetic, evitarea aderențelor postoperatorii şi a defectelor parieto-abdominale majore (eviscerații, eventrații) [5–8].

Colecistectomia clasică – are cele mai vechi state de serviciu în tratamentul litiazei veziculare şi a complicațiilor acesteia. Este o metodă verificată în timp şi foarte bine codificată. I se cunosc posibilile incidente şi accidente intra şi postoperatorii, cât şi măsurile de prevenire pentru evitarea acestor riscuri. Îndepărtarea colecistului se face la vedere, adică prin vizualizare directă, după ce s-a pătruns în cavitatea abdominală printr-o laparotomie. Intervenția respectă principiile îndepărtării chirurgicale ale oricărui viscer: deconectarea vasculară şi structurală de segmentele anatomice adiacente. Colecistectomia pe cale deschisă rămâne rezervată doar pentru contraindicațiile laparoscopiei, pentru cazurile de conversie în situația ablației celioscopice sau pentru corectarea unor complicații consecutive acesteia. Tehnicile anterograde sunt mai preferate pentru că evită riscurile lezării căii biliare principale. Mai ales în cursul colecistectomiilor întreprinse pentru tratamentul colecistitelor acute este de preferat practicarea variantei anterograde, disecția debutând dinspre fundul veziculei spre zona cervico-cistică. În condițiile de astăzi calea deschisă este rezervată practic doar colecistectomiilor dificile ce nu au putut să se desfăşoare laparoscopic. Incidentele, accidentele şi complicațiile sunt superpozabile pentru cele două modalități de colecistectomie: clasică şi celioscopică. În cursul actului operator pot surveni o serie de accidente care pot fi recunoscute şi corectate pe loc sau, mai grav, vor fi ignorate şi vor dezvolta complicații postoperatorii: hemoragia din artera cistică, leziuni de arteră hepatică dreaptă, leziuni ale căii biliare principale (plăgi, secțiuni, ligaturi), ignorarea unor canale biliare aberante, derapări ale ligaturilor de pe arteră sau de pe cistic. Aceste complicații survin în cca 1% din cazuri.

Nu se poate omite discutarea unei probleme încă aflate în controversă – colangiografia intraoperatorie, de rutină sau selectiv. Unii socotesc obligatorie această explorare pentru a evita „uitarea" unor calculi coledocieni care nu s-au exprimat clinic. Alții apreciază că metoda are indicații doar în anumite situații. În mod cert, colangiografia intraoperatorie este utilă şi mai ales obligatorie în următoarele circumstanțe: episod icteric recent sau actual, diametrul hepato-coledocului mai mare de 10 mm, calculi veziculari cu diametrul sub 5 mm, cistic larg (diametrul >2 mm).

În ultimii doi ani se încearcă introducerea unei tehnici de colecistectomie mediată pe calea endoscopiei transgastrice (colecistectomie transgastrică). Toate gesturile sunt facilitate de introducerea unui fibroendoscop operator care odată ajuns în stomac este avansat transgastric şi pătrunde în cavitatea peritoneală.

Colecistostomia – tehnică utilizată în situații extreme, la bolnavii cu teren biologic profund alterat. Metoda este rapidă, cu agresivitate redusă față de colecistectomie. Evident că este o metodă neablativă, colecistul rămânând „*in situ*", dar se îndepărtează calculii. Metoda realizează un drenaj biliar extern al colecistului şi se poate utiliza în situații realmente disperate – piocolecistite acute la bolnavi grav tarați. Tehnica se aplică preferabil sub anestezie locală potențată intravenos, pacientul respirând spontan. Se introduce un tub Pezzer în colecist, sau o sondă Foley, ceea ce constituie un gest minim dar salvator, care permite supraviețuirea. Ulterior, poate deveni posibilă

colecistectomia în condițiile unui „sepsis stins" şi a unui pacient redresat biologic, pe cât posibil. Drenajul vezicular se poate instala şi pe cale ecografică sau sub computertomograf. Acest drenaj biliar asigură evacuarea bilei purulente, decomprimarea căilor biliare, fiind un gest esențial în combaterea factorului septic. Rezultă că metoda colecistostomiei este un procedeu care poate asigura depăşirea unei situații critice declanşate de infecția colecisto-coledociană.

Metode neablative – rareori utilizate, aceste metode se aplică cu indicații foarte restrânse deoarece trebuiesc îndeplinite o serie de criterii dintre cele mai restrictive. A existat o vreme în care s-au pus mari speranțe în aceste tehnici conservatoire.

a. **Disoluția chimică** – puțin folosită în practică. Ea pleacă de la principiul că se poate modifica compoziția bilei prin administrarea unor acizi biliari, cum ar fi cel chenodezoxicolic şi ursodezoxicolic. Chimioliza de acest tip ar fi indicată la purtătorii asimptomaticide calculi care refuză actul operator. Nu se utilizează în litiazele complicate care au evident indicație chirurgicală. La acest gen de tratament răspund calculii bogați în colesterol şi săraci în calciu. Tratamentul este îndelungat, minimum 1 an. Totuşi, rata succesului este redusă. Dizolvarea completă se obține la numai 17% din pacienții cu calculi colesterinici, având diametrul sub 2 cm.

b. **Litotriția extracorporeală** – metoda îşi are certificat de naştere datat 1985, München. Principiul constă în sfărâmarea calculilor prin unde de şoc acustic, generate în afara corpului pacientului. Există o serie întreagă de criterii ce trebuie să le îndeplinească pacienții pentru a fi supuşi acestui protocol therapeutic: calcul unic < 3 cm, bilă neinfectată, cistic liber (nestenozat), perete vezicular nealterat cu motricitate păstrată, absența complicațiilor biliare. Tehnica este contra-indicată în sarcină, ulcer gastro-duodenal, anevrisme regionale. Este limpede, urmărind criteriile de mai sus, că numai cca 20% dintre bolnavi se pot încadra în protocolul indicațiilor metodei. În plus, pentru a se obține rezultate bune, este necesară asocierea cu tratamentul peroral de disoluție chimică maxim 2 ani. De altfel, nu toate țările admit utilizarea acestui tip de terapie, ca de exemplu Statele Unite. Acestei tehnici i se reproşează pe drept cuvânt faptul că lasă pe loc rezervorul vezicular şi deci permite recidiva: cauza litiazei şi organul gazdă rămân nemodificate. Metoda ar fi deci aplicabilă doar la cei care refuză cu obstinație actul chirurgical.

Metoda se bazează pe dirijarea unui fascicul sonic spre calculul țintă. Unda de şoc va crea microfisuri în structura calculului, îl va fragmenta şi, eventual sub disoluție chimică, acesta se va dezintegra. De obicei sunt necesare mai multe şedințe de câte 30 de minute, în fiecare şedință administrându-se cca 1500 unde de şoc. Evident că eliminarea fragmentelor de calcul poate antrena complicații septice şi obstructive, cistice sau coledociene, care vor fi rezolvate endoscopic. În pofida entuziasmului inițial, succesele acestei tehnici nu sunt de invidiat, rezultatele fiind bune în cca 25% din cazuri.

De altfel, puțini bolnavi se încadrează în criteriile de indicație, disoluția chimică adjuvantă este destul de costisitoare, rezultatele modeste, iar recurența litiazei survine în 40% din cazuri la 2 ani.

c. Litotriția percutană – metodă de radiologie intervențională practicabilă doar la pacienții cu risc chirurgical excesiv. Metoda presupune distrugerea calculilor şi extracția fragmentelor, urmate de instalarea unui drenaj extern temporar al colecistului. Procedura se poate efectua sub anestezie locală, avantaj considerabil pentru pacientul cu risc anestezic maxim. Inițiată în 1990, metoda se încadrează în ofensiva radiologiei de a câştiga teren în plan terapeutic. Abordarea colecistului se realizează sub ghidaj radiologic sau ecografic. După ce se pătrunde în colecist, litotriția se execută mecanic, ultrasonic, prin unde electro-hidraulice sau cu laserul. Aceste mijloace fizice dezintegrează calculii, urmând apoi extragerea fragmentelor. Procedura nu este lipsită de riscuri şi insuccese: 12% complicații (fistule biliare, lezare colon, hemoragii, colecistită acută), 15% recurența calculilor. La această tehnică se poate asocia disoluția chimică locală, introducându-se direct în cavitatea veziculară o substanță litolitică – MTBE (metil-terțiar-butileter), cunoscută şi sub numele de monooctanoin.

În esență, subliniem ideea că metodele neablative constituie soluții de excepție care se pot indica doar în litiazele necomplicate, la bolnavi cu risc biologic maxim. Aceste tehnici nu sunt lipsite de riscuri, cu o rată considerabilă a insucceselor şi reclamă deseori repetări ale procedurii. În plus, ele lasă pe loc ,,fabrica de calculi" – colecistul. De aici decurge procentul îngrijorător al recidivelor litiazice (18–40% la 2 ani).

BIBLIOGRAFIE

1. Maingot R., Abdominal operations, vol. 1, Ed. Appleton , 1983, pag. 979-1268.
2. Constantinoiu S. Mateş I.N.,Miron A.,Voiculescu B., Icterul litiazic, Ed. Regina din Arcadia, 1998.
3. Popovici A., Jovin Gh.şi colab., Confruntări ecografice şi radiologice în chirurgia biliară, Chirurgia, Bucureşti, 1994, 2: pag. 19-27.
4. Juvara I., Rădulescu D., Prişcu Al., Boala hepato-biliară postoperatorie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1972.
5. Dragomirescu C., Chirurgia laparoscopică – actualitate şi perspective, Ed.Tehnică, Bucureşti, 1996.
6. Duca S., Bâlă O. şi colab., Colecistectomia laparoscopică: riscuri şi limite, Chirurgia, Bucureşti, 1995, 4; pag. 39-54.
7. Zucker K.A., Bailey R.W., Laparoscopic management of acute and chronic cholecystitis, Surgery Clinics of North Amer., 1992, 72., 5:1045-1067.
8. Aregui H.E şi colab., Principles of laparoscopic surgery, SpringerVerlag, 1995.

D. LITIAZA CĂII BILIARE PRINCIPALE

LIVIU VLAD

Litiaza căii biliare principale (CBP) se defineşte prin existenţa calculozei biliare la nivelul sistemului canalar biliar, începând de la nivelul căilor intrahepatice şi continuând cu cele extrahepatice până la abuşarea vateriană a coledocului în duoden. Topografic deci litiaza CBP cuprinde o litiază primitivă intrahepatică, foarte rară în patologia noastră, dar frecventă în extremul orient, şi o litiază coledociană mult mai frecventă în arealul nostru, calculii având sediul în canalul hepatocoledoc.

Afecţiunea prin complicaţiile pe care potenţial evolutiv le poate determina (angiocolite, pancreatita acută etc.) este importantă deoarece poate pune în joc prognosticul vital al pacientului.

Diagnosticul beneficiază de achiziţiile moderne investigative (ecografie, colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE), tomografia computerizată, ecoendoscopia, ecografia intraoperatorie).

Tratamentul este în mod esenţial chirurgical, mult ameliorat actualmente graţie procedeelor intraoperatorii moderne (colangiografia intraoperatorie, ecografia intraoperatorie), tehnici moderne ce oferă chirurgului multiple alternative, mai ales în cazul litiazei reziduale.

La ora actuală tehnicile miniminvazive endoscopice oferă soluţii terapeutice optime pentru o vindecare rapidă a bolnavilor cu litiază CBP.

ETIOLOGIA

Este cea a litiazei biliare, afecţiunea având incidenţă în favoarea sexului feminin (5 F /1 B), cu o medie în jurul vârstei de 40 de ani, şi cu incidenţă mai mare peste 50, mai ales în arealul nostru european.

Litiaza CBP poate fi migrată sau autohtonă.

Migrată – provenienţa veziculară este cea mai frecventă, calculii migrând transcistic sau printr-o fistulă bilio-biliară. Calculii sunt mai frecvent faţetaţi şi identici ca formă şi structură cu cei veziculari.

Autohtonă – formarea ei presupune existenţa unui obstacol în fluxul normal al bilei, cum ar fi diverse stenoze inflamatorii sau postoperatorii, stenoze oddiene, tumori etc. Litiaza autohtonă poate fi şi consecinţa unei migrări la nivelul hepato-coledocului a unei litiaze intrahepatice primitive.

Topografic se constată diferite localizări ale calculilor:

- localizarea *pediculară* este cea mai frecventă;
- localizarea *retroduodenopancreatică* (coledocul terminal) are riscuri multiple de a produce obstacol mecanic prin dimensiunea mai mare a calculului, prin incrustare sau impactare într-un diverticul juxtavaterian.
- localizarea *ampulară* antrenează frecvent inclavarea litiazică şi frecvenţa pancreatitei este sporită.
- migrarea *intrahepatică*, înaltă determină litiaza intrahepatică (LIH), care mai poate fi secundară unei stenoze în hil, sau asociată unei boli Caroli.

Aspectele *macroscopice* ale calculilor din CBP sunt diferite.

În privinţa *taliei* microlitiaza poate fi întâlnită frecvent (20%). *Forma* calculilor este variată: cei faţetaţi sunt de origine veziculară; calculul unic sfărâmicios, mulând forma canalară, este de obicei autohton, alteori putem întâlni fie o împietruire, fie o înnoroire biliară, care constituie sub aspect morfo-clinic forme nefavorabile.

CLINICA

Simptomatologia litiazei CBP este polimorfă, fiind destul de frecvente formele oligo- sau asimptomatice.

Simptomatologia apare pregnant dacă calculul blochează CBP. Manifestările sunt multiple: un

sindrom dureros, un icter colestatic, o angiocolită, o pancreatită, sau un sindrom de migrare litiazică. Uneori se manifestă printr-un sindrom colestatic fără icter (enzimele de colestază crescute). Foarte frecvent simptomatologia este fluctuentă datorată obstrucției intermitente. Alteori calculii din CBP sunt asimptomatici fiind depistați, fie în cursul explorărilor contemporane cu colecistectomia, fie în cursul unei explorări imagistice practicate pentru o altă simptomatologie.

FORMELE CLINICE DE LITIAZĂ CBP

Forma manifestă realizează o succesiune cronologică a simptoamelor pe care anamneza va trebui să o precizeze: *durere, febră, icter*, care constituie sindromul coledocian sau *triada lui Charcot-Villard*. Durerile sunt intense, au caracterul colicii biliare cu iradierea tipică sau spre stânga, inhibă inspirația profundă, sunt declanşate de un prânz bogat în grăsimi, fondul dureros poate fi permanent sau survine în accese paroxistice. După câteva ore apare febra, precedată de frisoane, având uneori caracter de febră pseudopalustră. Icterul apare cronologic ultimul, la cca 24–48 de ore, având caracterele unui icter mecanic cu scaune decolorate şi urini colurice. În antecedente nu arareori se poate decela: un sindrom dispeptic biliar, episoade de colecistită acută în repetiție, sau episoade anterioare pasagere de sindrom coledocian.

Formele disimulate de datorează lipsei de obstrucție având ca expresie tablouri clinice diverse.

Examenul clinic obiectiv poate pune în evidență diverse modificări care nu sunt întotdeauna patognomonice pentru litiaza CBP.

Un semn obiectiv sugestiv poate fi existența unui icter sclero-tegumentar şi semnele cutanate de grataj în urma pruritului determinat de sindromul colalic. Examenul fizic al abdomenului poate pune în evidență sensibilitate în hipocondrul drept, în zona pancreatico-duodenală a lui Chauffard, prezența sau absența semnului lui Murphy. Hepatomegalia sau apărarea locală sunt semne ale unei colecistite acute coexistente. Examenul general este în funcție de existența sindromului infecțios (hipertermie), sau o oligo-anurie în cazul unei angiocolite grave cu prezența sindromului hepato-renal.

EXAMINĂRILE DE LABORATOR

Investigațiile de laborator relevă prezența unui icter retențional cu un sindrom de colestază extrahepatică la un bolnav cu un sindrom coledocian tipic.

Sindromul de colestază cuprinde:

- hiperbilirubinemia conjugată (directă);
- fosfataza alcalină crescută;
- lipemia şi colesterolemia crescute;
- prezența în urină a pigmenților şi sărurilor biliare, absența urobilinogenului în caz se obstrucție completă;
- semnele de citoliză (ASAT/ALAT crescute) absente la început dar prezente în caz se persistență a obstrucției şi a angiocolitei.

Alte modificări biologice mai pot fi:

- azotul ureeic crescut în caz de angiocolită gravă;
- hipoprotrombinemie cu revenire la normal în caz de administrare de vitamină K (testul Koller pozitiv);

Tabloul clinic de sindrom coledocian sugestiv pentru litiaza CBP împreună cu modificările biologice evocă diagnosticul de litiază coledociană dar pentru confirmare şi strategia terapeutică sunt importante explorările imagistice.

EXAMINĂRILE IMAGISTICE

ECOGRAFIA

Vizualizează calculul mai ales când este dilatată CBP. Sensibilitatea ecografiei este apreciată variabil, fiind de cca 15–70%. Negativitatea ecografiei în caz de litiază a CBP se datorează următoarelor circumstanțe:

- Dilatația CBP fiind prezentă doar într-o proporție de 20–30%, calculul nu se evidențiază.
- Artefactele date de gazele din duoden sunt greu de diferențiat față de calculi.
- Explorarea în totalitate a CBP este dificilă mai ales în porțiunea sa retroduodeno-pancreatică.
- Împietruirea coledociană este o altă capcană diagnostică ecografică (Pelletier, Sales).

De obicei, în practica investigativă, sensibilitatea ecografiei este legată şi de experienţa examinatorului.

TOMODENSITOMETRIA (TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ CT)

CT are o sensibilitate net superioară ecografiei în diagnosticul litiazei CBP (80–90%). Datorită puterii sale de rezoluţie a densităţii poate vizualiza calculii cu conţinut relativ scăzut în calciu. Rezoluţia rămâne mai slabă în cazul calculilor colestelolici, a căror densitate este foarte apropiată de cea a bilei. Examinarea CT nu este jenată nici de obezitatea pacientului şi nici parazitată de gazele digestive. În cazul dilataţiei de căi biliare secţiunile tomografice de la nivelul hilului şi a regiunii vateriene în absenţa unor modificări de la nivelul cefalic pancreatic constituie un argument indirect pentru litiaza CBP.

COLANGIOGRAFIA

Practic, a dispărut actualmente din arsenalul investigativ, înregistrând o revenire în epoca colecistectomiei celioscopice prin practica colangiografiei intraoperatorii. Explorarea nu are sensibilitate superioară ecografiei şi CT. Nu se practică sistematic şi nu are indicaţie dacă CBP nu este dilatată. Explorarea expune la riscuri şi accidente datorate intoleranţei la preparatele cu iod.

ECOENDOSCOPIA

Este foarte utilă în explorarea coledocului terminal prin plasarea endoduodenală în D_2 a traductorului ecografic. Explorarea documentează foarte bine cauzele posibile ale unui icter obstructiv, fiind explorarea noninvazivă cea mai performantă în diagnosticul litiazei CBP, având o sensibilitate superioară de 97% (*versus* 77% pentru ecografia standard). Sensibilitatea metodei nu mai are o rată semnificativă de performanţă faţă de CT atunci când CBP este dilatată.

COLEDOCOSCOPIA

Constituie o explorare intraoperatorie, care in mod curent nu se practică. Iniţial efectuată cu coledocoscopul rigid, actualmente este înlocuită de fibrocoledocoscop. Indicaţiile metodei sunt reprezentate de controlul vacuităţii canalare biliare după dezobstrucţie şi explorarea unor stenoze sau tumori endoluminale.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADĂ ENDOSCOPICĂ (CPRE)

Explorarea constituie metoda imagistică de elecţie în diagnosticul litiazei CBP. Apariţia metodei a impus larga sa utilizare datorită încrederii şi a fiabilităţii rezultatelor sale. CPRE pe lângă vizualizarea căilor biliare permite şi vizualizare directă şi o biopsie a papilei şi oferă de asemenea, posibilitatea efectuării unei sfincterotomii oddiene endoscopice. Explorarea realizează o opacifiere directă a căilor biliare, complicaţia survenită fiind angiocolita sau pancreatita (3%). Un alt risc îl reprezintă suprainfecţia căilor biliare. Explorările prin opacifiere directă a căilor biliare (colangiografia transhepatică, colangiografia intraoperatorie, colangiografia pe tub Kehr) pot da rezultate fals negative (calculi mici pe lângă o umplere excesivă cu substanţă de contrast concentrată), sau fals pozitive (cheaguri de sânge, bule de aer, papiloame biliare pediculate, imagini false date de un amestec parţial cu o bilă foarte vâscoasă).

ECOGRAFIA LAPAROSCOPICĂ

Este un util suplimentar în arsenalul explorativ chirurgical modern. În detectarea litiazei CBP are performanţe superpozabile cu colangiografia intraoperatorie, cu o sensibilitate sporită faţă de ecografia standard.

COLANGIOGRAFIA PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ (COLANGIO-RM)

Este o metodă noninvazivă de înaltă tehnicitate necesitând echipament şi explorationist calificat. Pentru diagnosticul litiazei CBP nu constituie o metodă de explorare curentă, găsindu-şi utilitatea în explorarea icterelor prin obstrucţie neoplazică, mai ales la nivelul hilului, unde CPRE are riscul de a infecta căile biliare supraiacente stenozei tumorale. ColangioRM în comparaţie cu CPRE şi cu colangiografia intraoperatorie are 15% rezultate fals pozitive şi 9% fals negative.

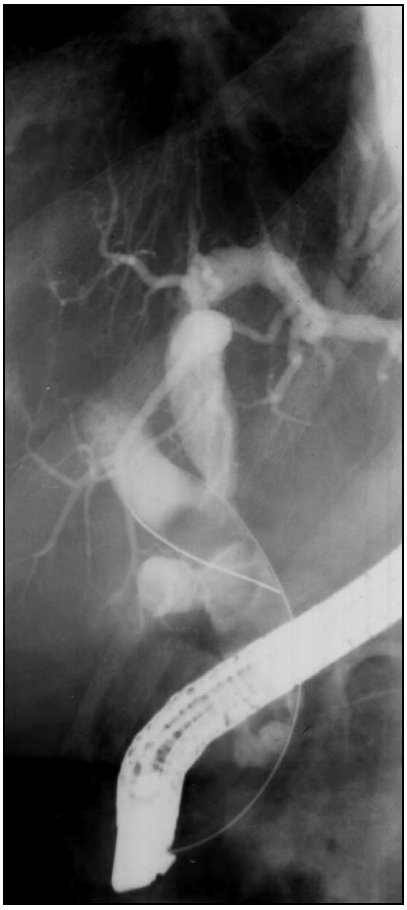


Figura 52.14. Litiază coledociană (aspect ERCP) (colecția conf. Marcel Tanțău).

Fig. 52.15. Litiază coledociană (aspect ERCP) (colecția conf. Marcel Tanțău).

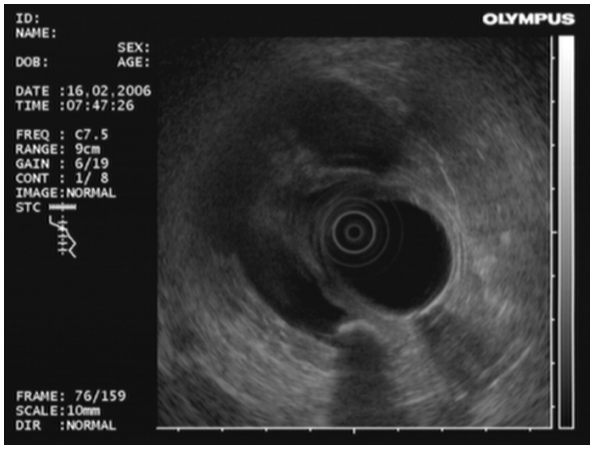


Fig. 52.16. Calcul în coledocul terminal. Aspect ecoendoscopic.
(colecția dr. Andrada Seiceanu)

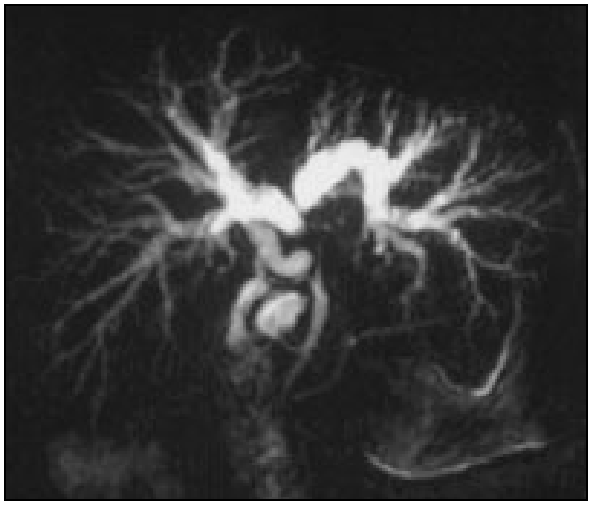


Fig. 52.17. Colangiografia prin IRM.

SCINTIGRAFIA BILIARĂ

Este o altă metodă noninvazivă realizând o fidelă explorare a secreției biliare fără însă a putea preciza natura obstacolului biliar.

În majoritatea cazurilor diagnosticul se face pe baza datelor clinice şi a ecografiei, recurgându-se la CPRE pentru a preciza diagnosticul în cazurile mai neclare. CPRE poate fi completată cu o sfincterotomie endoscopică de drenaj în caz de angiocolită acută asociată.

DIAGNOSTIC

Criteriile biologice (bilirubinemia, fosfataza alcalină) sau cele imagistice (calibrul CBP la

ecografie) nu sunt sensibile şi nici specifice pentru diagnosticul litiazei CBP. Angiocolita acută şi icterul au o valoare predictivă pozitivă > 0,5, iar 45–81 % din calculii CBP nu sunt detectaţi la ecografia standard. Sensibilitatea CPRE este de 0,87 , iar cea a ecoendoscopiei este de 0,92–1,0. Colangio-RM în comparaţie cu CPRE şi cu colangiografia intraoperatorie are 15% rezultate fals pozitive şi 9% fals negative [1]

În practică, diagnosticul se face pe baza unor indicii clinice şi se confirmă prin ecografie şi CPRE sau printr-o colangiografie intraoperatorie în cursul unei colecistectomii deschise sau celioscopice. Această conduită este cea mai adecvată în contextul unei strategii terapeutice, fără a mai fi necesară o multiplicare inutilă a explorărilor.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Afecţiunile care trebuie diferenţiate sunt numeroase, dar în orientarea diagnostică afecţiunile care intră în discuţie depind de simptomul dominant – durerea sau icterul.

Icterul ca semn dominant, fără durere prezentă sau discretă impune diferenţierea faţă de obstrucţiile biliare maligne, mai frecvent cele situate la nivelul coledocului terminal (tumorile periampulare, cancerul capului pancreatic). Din această categorie de ictere indolore mai trebuie diferenţiate icterele din diversele hepatopatii (hepatite virale, toxice, medicamentoase, leziuni focale hepatice). Clasic semiotic un semn clinic util în diagnosticul obstrucţiilor biliare maligne este vezicula palpabilă (regula lui Courvoisier) care din păcăte este prezentă numai în 50% din cazuri. Semnul este absent la colecistectomizaţi, în caz de obstrucţie a cisticului şi în caz de colecist scleros nedistensibil.

Formele predominant dureroase de litiază CBP au o listă foarte amplă a afecţiunilor de care trebuie diferenţiate. Aceasta depinde şi de sediul relativ diferit şi variabil al durerii, intrând adesea in discuţie şi afecţiuni intratoracice (infarctul miocardic). Cele mai frecvente afecţiuni abdominale care trebuie diferenţiate sunt: ulcerul duodenal, pancreatita cronică, cancerul de corp pancreatic.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evolutiv litiaza CBP se prezintă prin:

- Migraţia litiazică
- Angiocolita septică
- Pancretita acută biliară

Migraţia litiazică realizează un tablou incomplet de angiocolită acută. Sindromul coledocian este incomplet, evoluţia este de obicei rezolutivă. Remisia se realizează ca urmare a eliminării calculului prin forţarea papilei. Semnele biochimice sunt prezente dar diminuate şi regresează rapid. Intervenţia terapeutică nu impune o urgenţă în aceste cazuri, putându-se realiza o explorare precisă a CBP.

Angiocolita septică este realizată prin obstrucţia canalară completă având ca şi consecinţă suprainfecţia căilor biliare prin contaminarea retrogradă cu germeni din tractul digestiv. Febra apare în primele 24–48 de ore, iar icterul după 48 de ore. Febra este de tip septic acompaniată de frisoane (febra bilio-septică descrisă de Chauffard). Hemoculturile recoltate in plină ascensiune termică sunt pozitive, se constată hiperleucocitoză cu neutrofilie, enzimele de citoliză cresc, de asemenea şi cele colestază. Semnele asociate degravitate sunt: şocul hipovolemic, insuficienţa renală acută şi semne neurologice. Diagnosticul este cel clinic, ecografia în urgenţă atestă prezenţa litiazei şi poate pune în evidenţă o dilatare a CBP. Gestul terapeutic eficient este decomprimarea căilor biliare prin sfincterotomie endoscopică de urgenţă. O varietate clinică gravă o constituie angiocolita ictero-uremigenă (Caroli). Este un icter rapid intens („flamboaiant") urmat de o insuficienţă renală progresivă. Decomprimarea rapidă a căilor biliare şi dializa se impun de urgenţă.

Pancreatita acută biliară evoluează sub forme variabile de pancreatită acută de la o reacţie pancreatică pasageră la forme grave de pancreatită necrotico-hemoragică.

Prognosticul bolnavilor cu litiază CBP se află la cei doi poli ai căii biliare: la polul superior – parenchimul hepatic, şi la polul distal – pancreasul. Răsunetul infecţiei va fi variabil ca intensitate determinând fie o hepatită satelită (biochimic citoliză), fie o pancreatită (de la o simplă reacţie pancreatică, până la forme grave uneori letale de pancreatită acută necrotico-hemoragică).

BILANȚUL PREOPERATOR

Bilanțul hematologic evidențiază semne de infecție prin hiperleucocitoză cu neutrofilie şi o hipocoagulabilitate prin hipoprotrombinemie secundară colestazei. Uneori în caz de infecție gravă sunt utile hemoculturile pentru a izola germenul şi a face o antibioterapie adecvată. Bilanțul funcției renale este important pentru a surprinde o insuficiență renală funcțională adesea prezentă în relație cu angiocolita gravă (angiocolita ictero-uremigenă Caroli). În acest sens se impune determinarea ureei sanguine, a creatininei, a ionogramei şi a echilibrului acido-bazic.

Determinarea glicemiei, bilanțul respirator şi cardiovascular fac parte dintre explorările ce vizează evaluarea terenului chirurgical şi se impun la bolnavii cu asociații patologice fiind importante pentru evaluarea riscului operator şi pentru prognosticul general.

TRATAMENTUL

Este unanim admis că orice litiază a CBP trebuie tratată având în vedere riscul angiocolitei şi al complicațiilor ce decurg ca urmare a infecției din căile biliare.

Principiul oricărei metode de tratament al litiazei CBP rezidă în extragerea calculilor şi îndepărtarea colecistului (rezervorul de litogeneză) dacă nu s-a făcut o colecistectomie prealabilă.

Până la sfârşitul anilor 1980 indicațiile tratamentului erau simple şi codificate: tratamentul esențial era cel chirurgical şi exista un consens asupra sfincterectomiei endoscopice (SE) care se practica la bolnavii cu risc crescut chirurgical, sau în cazul litiazei restante. Prin apariția extensivă a colecistectomiei celioscopice a apărut o ofertă foarte bogată, dar nu foarte tranşantă a metodelor terapeutice. Extinzându-se SE cu efectuarea colecistectomiei celioscopice în mod quasisistematic, s-a impus un tratament combinat endoscopic-miniminvaziv al litiazei CBP.

Astfel, la sfârşitul anilor 1990, posibilitățile tehnice terapeutice multiplicându-se, strategia terapeutică actuală are la dispoziție în principal următoarele posibilități:

- Sfincterotomia endoscopică (SE) ca tratament unic
- Tratamentul chirurgical tradițional
- Tratamentul chirurgical prin abord celioscopic
- Asocierea SE cu colecistectomia laparoscopică.

Dilema terapeutului este cum să aleagă din această ofertă bogată de procedee.

De la început trebuie precizat că în absența unui consens global apare întrebarea: Care este metoda cea mai bună de adoptat? Literatura este foarte abundentă la acest subiect, bogată în controverse şi pretează la confuzie [2].

SFINCTEROTOMIA ENDOSCOPICĂ SE

Studii randomizate [3–7] comparând tratamentul chirurgical tradițional cu SE izolată sau asociată colecistectomiei, nu a putut demonstra nici unul superioritatea tratamentului endoscopic. Într-un singur studiu (Cuschieri) [8], comparând tratamentul celioscopic al litiazei CBP cu SE asociată cu colecistectomia celioscopică, arată o rată de succes identică, cu o durată de spitalizare puțin inferioară față de toate procedeele celioscopice.

SE este o metodă simplă şi puțin costisitoare dacă nu survin complicații. [9–11], metoda fiind uneori grevată de complicații grave, uneori imprevizibile, sau letale. SE va fi rezervată cazurilor cu risc operator crescut (bolnavi în vârstă, tare viscerale asociate clasa ASA III, IV), bolnavilor cu complicații grave ale litiazei CBP (angiocolită septică, pancreatite acute grave) şi cazurilor de litiază CBP reziduală. [12, 13] SE va fi evitată la tineri, obiecția fiind patologia de reflux duodeno-pancreatic în căile biliare. În anumite studii rata de complicații este identică pentru SE şi tratamentul chirurgical [14].

În urgență, metoda este în primul rând diagnostică deoarece evidențiază cauza – litiaza CBP (cu angiocolită septică ± pancreatită acută) urmată imediat de gestul terapeutic – sfincterotomia cu dezobstrucție biliară, putându-se lăsa şi un dren naso-biliar, în cazurile de angiocolită septică.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical tradiţional încă practicat de unii chirurgi, este un procedeu de referinţă. Acest tratament are şanse sporite de a fi înlocuit de tratamentul celioscopic pe măsură ce procedeul se extinde inexorabil.

Tratamentul chirurgical celioscopic s-a extins foarte mult în ultimul deceniu şi majoritatea gesturilor din chirurgia deschisă sunt perfect reproductibile în chirurgia celioscopică, practic chirurgia celioscopică menţine regulile chirurgiei biliare, folosind doar o altă cale de abord – miniminvazivă, cu toate avantajele ce decurg ca urmare a acestei metode.

Dezobstrucţia se realizează transcistic, dacă situaţia anatomică o permite, sau dacă nu prin coledocotomie. Calea transcistică are prioritate în preferinţe, mai ales când calculii sunt mai mici decât diametrul cisticului şi nu în număr foarte mare, iar implantarea cisticului în coledoc se face în unghi drept. Complicaţiile extragerii transcistice sunt: ruptura sau dezinserţia canalului cistic, cale falsă sau blocajul sondei Dormia la nivelul joncţiunii cistico-coledociene, datorată tentativei de extragere a unui calcul prea mare. Manevrele malcontrolate de închidere şi deschidere a sondei Dormia pot provoca leziuni ale papilei cu hemobilie sau riscul unei pancreatite acute postoperatorii. Coledocotomia va fi preferată când: pediculul hepatic este abordabil, CBP dilatată (minim 7–8 mm), talia, numărul şi localizarea calculilor nu constituie un impediment. Lavajul căilor biliare se poate realiza perfect, dar pentru a diminua riscul litiazei reziduale se impune un control al vacuităţii, realizabil de preferinţă cu ajutorul unui coledocoscop flexibil. Metoda de *flushing*, spălarea prin hiperpresiune este o altă metodă recomandată de unii autori anglo-saxoni, ea favorizând trecerea mai ales a microcalculilor transpapilar în duoden. Închiderea coledocotomiei are influenţă asupra evoluţiei postoperatorii şi a duratei de spitalizare. Mijloacele tehnice de închidere care pot fi utilizate după o coledocotomie sunt: coledocorafia pe tub Kehr, sutura primară a coledocotomiei cu drenaj transcistic, sutură primară fără drenaj biliar, sutură primară cu drenaj intern prin endoproteză trecută transpapilar. Riscul coledocorafiei primare fără drenaj este fistula biliară (1–2 %), care se poate exterioriza dacă s-a făcut drenajul, sau dacă nu (fapt riscant) ecografia va trebui să cerceteze existenţa unei colecţii intraperitoneale. Colecţia biliară (bilomul) va fi accesibil fie prin drenaj percutanat ecoghidat, dar mai bine prin drenaj laparoscopic sau pe cale deschisă (laparotomie). In toate aceste cazuri pentru evitarea complicaţiilor se impune reintervenţia precoce.

ASOCIEREA SE CU COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICĂ

Este o opţiune practică relativ frecventă de a trata litiaza CBP prin sfincterotomie endoscopică urmată de o colecistectomie laparoscopică. Pentru cei care tratează laparoscopic litiaza CBP (mai puţini la număr însă), această opţiune este contestabilă deaoarece tratamentul laparoscopic complet este eficace şi mai puţin costisitor, dar pe de altă parte procedeul reprezintă o tehnică delicată şi fără o difuziune largă în practica curentă. Practicarea prealabilă a unei ecoendoscopii ar scuti bolnavii de colangiopancreatografiile retrograde inutile şi de eventualele consecinţe neplăcute ale SE cum ar fi pancreatita acută şi stenozările oddiene tardive (10%) după 10 ani [15].

BIBLIOGRAFIE

1. Prat F., Amouyal G., Amouyal P., Pelletier G., Fritsch J., Choury A.D., Buffet C., Etienne J.P., Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile duct lithiasis. Lancet. 1996 Jan 13; 347(8994):75-9.
2. Périssat J., Huiibregtse K., Keane F.V., Russell R.C., Neoptolemos JP Management of bile duct stones in the era of laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 1994; 81: 799-810.
3. Hammarstrom L.E., Holmin T., Stridbeck H., Ihse I Long-term follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ. Br J Surg 1995; 82 : 1516-1521.
4. Neoptolemos J.P., Carr-Locke D.L., Fossard D.P., Prospective randomized study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. Br Med J 1987 ; 294 : 470-474.

5. Stain S.C., Cohen H., Tsuishoysha M., Donovan A.J., Choledocholithiasis. Endoscopic sphincterotomy or common bile duct exploration. Ann Surg 1991; 213 : 627-634.
6. Stiegmann G.V., Goff J.S., Mansour A., Pearlman N., Reveille R.M., Norton L., Precholecystectomy endoscopic cholangiography and stone removal is not superior to cholecystectomy, cholangiography, and common duct exploration. Ann J Surg 1992 ; 163 : 227-230.
7. Targarona E.M., Ayuso R.M., Bordas J.M., Ros E., Pros I., Martinez J. *et al.*, Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high-risk patients. Lancet 1996 ; 347 : 926-929.
8. Cuschieri A., Croce E., Faggioni A., Jakimowicz J., Lacy A., Lezoche E., Morino M., Ribeiro V.M., Toouli J., Visa J., Wayand W., EAES ductal stone study. Preliminary findings of multi-center prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management. Surg Endosc., 1996 10 (12):1130-5.
9. Association universitaire de recherche en chirurgie Cholangio-pancréatographie rétrograde et sphinctérotomie endoscopique pour lithiase biliaire. Évaluation prospective en milieu chirurgical. Gastroenterol Clin Biol 1993; 17 : 244-250.
10. Cotton P.B., Endoscopic management of bile duct stones; (apples and oranges). Gut 1984 ; 25 : 587-597.
11. Neoptolemos J.P., Rowley S., Advantages of nonsurgical treatment of bile duct stones. Hepatogastroenterology 1989 ; 36 : 313-316.
12. Lai E.C., Tam P.C., Paterson I.A., Ng M.M., Fan S.T., Choi T.K. , *et a*l. Emergency surgery for severe acute cholangitis. The high-risk patients. Ann Surg 1990; 211: 55-59.
13. Ditzel H., Schaffalitzky D.E., Muckadell O.B., Endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis due to choledocholithiasis. Hepatogastroenterology 1990; 37: 204-207.
14. Miller B.M., Kozarek R.A., Ryan J.A., Ball T.J., Traverso W., Surgical versus endoscopic management of common bile duct stones. Ann Surg 1988; 207 : 135-141.
15. Hamy A., Hennekinne S.,, Pessaux P. *et al*., Endoscopic sphincterotomy prior to laparoscopic cholecystectomy for the treatment of cholelithiasis. Surg Endosc 2003; 17 :872-875.

E. COLECISTITA ACUTĂ ALITIAZICĂ

DAN STRAJA, CLAUDIU DAHA

Colecistita acută este entitatea patologică determinată de inflamația acută a veziculei biliare, caracterizată prin dureri abdominale de tip colicativ, fenomene de iritație peritoneală localizate predominant la nivelul hipocondrului drept, febră, leucocitoză. Elementul etiologic major este reprezentat de litiază în aproape 90% din cazuri.

Colecistita acută alitiazică (CAA) reprezintă inflamația acută a veziculei biliare în absența calculilor şi asociază frecvența redusă, 10–15 % din totalul colecistitelor acute, cu condiții particulare de declanşare a fenomenelor acute şi cu tendință evolutivă rapidă spre forme grave. Descrisă în 1844 de Duncan [1], se caracterizează prin morbiditate şi mortalitate ridicată, în condițiile unui diagnostic dificil de stabilit prin lipsa de specificitate a clinicii, explorărilor biologice şi imagistice.

ETIOLOGIA

Este complexă, descriindu-se următoarele forme:

CAA primitivă – mecanismul de declanşare fiind controversat. Pot fi incriminate obstacole anatomice extrinseci sau intrinseci, care joacă rolul unui calcul inclavat infundibulo-cistic. Aceste obstacole pot fi congenitale (anomalii de implantare a cisticului, anomalii vasculo-biliare, malformații de veziculă biliară) sau dobândite, unele situate la nivelul sifonului infundibulo-cistic şi altele de vecinătate, dar cu răsunet asupra căii biliare principale şi, implicit, asupra veziculei biliare. Afecțiunile dobândite cu localizare infundibulo-cistică sunt reprezentate de stenoze ale cisticului de origine inflamatorie, boala colului vezicular, vezicula cu supapă [2] şi sifonopatie [3], volvulare veziculară, hemobilie secundară unui polip vezicular benign [4], toate determinând apariția unui mecanism defectuos de evacuare veziculară. Leziunile extracanalare pot fi reprezentate de compresii extrinseci determinate de hipertrofia ganglionului cistic, pancreatite acute, oddite, rezecții gastrice tip Billroth II cu înfundarea juxtapapilară a bontului duodenal. Nu rareori apare în evoluția colangiocarcinoamelor prin obstrucție neoplazică.

CAA secundară are o etiologie polimorfă, majoritatea apărând însă ca o complicație postoperatorie sau la bolnavi politarați, tratați pe perioade îndelungate în serviciile de terapie intensivă.

a. *CAA postoperatorie* poate surveni după orice fel de intervenție chirurgicală digestivă, genitala, ortopedică, cardio-vasculară, toracică, ORL, prevalente fiind intervențiile chirurgicale majore de lungă durată din sfera digestivă şi cardio-vasculară [3]. Ca factori de risc sunt incriminați: vârsta peste 50 ani, sexul masculin, şocul hipovolemic şi amploarea intervenției [2].

b. *CAA posttraumatică sau postcombustională* în arsurile cu I.P. 40–60. Pacienții sunt persoane relativ tinere, cu un prognostic grav al CAA, odată declanşată. Factorii incriminați în apariția complicației biliare sunt nutriția parenterală totală, transfuziile repetate cu hemoliză consecutivă, deshidratarea, sepsisul [2].

c. *CAA de tip infecțios* survine fie la pacienții din serviciile de terapie intensivă, tratați îndelungat pentru afecțiuni medicale severe, fie în cadrul unor septicemii. Factorii favorizanți ai declanşării CAA sunt, în acest caz, afecțiunile grave medicale survenite la pacienți cu vârste înaintate, cu multiple tare asociate, cu decubit îndelungat de necesitate, ventilațiile mecanice asistate, transfuziile sanguine multiple, infecțiile nozocomiale [5]. În cadrul septicemiilor, cele mai frecvente CAA survin secundar infestărilor cu *Salmonella typhi* şi *paratyphi*. Se mai citează

CAA secundare infecţiilor cu germeni digestivi sau extradigestivi în cursul evoluţiei tuberculozei, leptospirozelor sau a holerei [6].

O evoluţie gravă, ca şi o frecvenţă sporită, o prezintă CAA survenite în evoluţia sindromului de imunodeficienţa dobândită. Sunt descrise două forme CAA, una în care leziunile veziculare sunt asociate unei colangite scleroase a căilor biliare intra- şi extrahepatice şi o a doua formă veziculară „pură". Agenţii patogeni izolaţi sunt reprezentaţi de *Cytomegalovirus* şi *Cryptosporidium*, mai rar micobacterii atipice, *Candida albicans*, *Pneumocistis carini* sau de bacterii de origine digestivă. Sunt raportate cazuri şi în evoluţia limfoamelor sau a sarcomului Kaposi cu localizare digestivă [7] .

CAA parazitare, fiind incriminate ascaridioza, lamblia şi echinococoza. Frecvent apar în cursul evoluţiei chistului hidatic hepatic, după fisurarea chistului în lumenul arborelui biliar. Exteriorizarea producându-se prin fisurarea sau efracţia completă a chistului hidatic în ramurile arborelui biliar, determină apariţia de forme particulare de tipul colecistitei acute parahidatice, alitiazice (Quennu-Juvara) [8] asociate sau nu cu angiocolita hidatică [9].

CAA ischemice prin obstrucţii trombembolice ale arterei cistice la ateroscleroticişi/sau diabetici, la care există o microangiopatie diabetică, ca şi complicaţii ale vasculitelor, ca în periarterita nodoasă [10]. Deseori CAA survine la pacienţi aparent sănătoşi din punct de vedere digestiv, dar cu cardiopatie ischemică în tratament, hipertensivi, bărbaţi predominant cu vârste peste 60 ani. În toate aceste cazuri morbiditatea şi mortalitatea rămân asemănătoare celorlalte forme.

CAA secundare tratamentului neoplaziilor. Sunt citate CAA induse de interleukina 2 (IL 2) în cazul chimioterapiei intraarteriale a neoplasmelor colo-rectale [1], dar ca şi complicaţii ale grefelor de măduvă osoasă practicate în onco-hematologie [11]. Chimioterapia intraarterială selectivă (*via* artera gastroduodenală) este capabilă să amorseze o colecistită acută prin factor vascular.

CAA iatrogene descrise după efectuarea de ERCP sau în cursul tentativelor de stentare pe cale trans-parieto-hepatică [7], sub control radiologic.

CAA în patologia pediatrică reprezintă 7% din CA ale copilului, indiferent de vârstă. Originea este multifactorială, fiind incriminate deshidratarea, episoade infecţioase intercurente, malformaţii biliare, comprimarea canalului cistic prin adenopatii în cursul evoluţiei limfadenitelor mezenterice [1].

În unele cazuri CAA este considerată a fi o insuficienţă de organ în cadrul sindromului insuficienţei multiple viscerale. Este favorizată de fenomene de sepsis major, clinostatism îndelungat de necesitate, şoc hemoragic, respiraţie asistată mecanic, dar şi de alimentaţie parenterală prelungită şi deshidratare, ce determină sporirea viscozităţii bilei, resorbţia de hematoame asociată cu transfuzii majore, toate determinând o hemoliză accentuată.

FIZIOPATOLOGIE

Dacă în litiaza veziculară inclavarea unui calcul la nivelul canalului cistic reprezintă factorul declanşator, în cazul CAA acest rol este preluat de diferite obstacole anatomice congenitale sau dobândite ale veziculei biliare şi canalului cistic cărora li se adaugă multipli factori asociaţi stazei biliare, determinând ca fiziopatologia acestei entităţi patologice să fie deosebit de complexă.

Blocajul joncţiunii infundibulo-cistice este elementul declanşator al fenomenelor acute, el repercutându-se în amonte prin distensie. Staza biliara rezultată poate fi secundară şi unei multitudini de factori ce apar postoperator, şi anume lipsa de alimentare per os ce antrenează contracţia sfincterului lui Oddi şi concentrarea bilei, opiaceele frecvent utilizate în serviciile de reanimare, deshidratarea, alimentaţia parenterală totală sau transfuziile sanguine. Respiraţia asistată mecanic, prezentând o presiune expiratorie pozitivă creşte de asemenea presiunea biliară, scăzând semnificativ fluxul biliar [12].

În aceste condiţii, staza biliară modifică structura chimică biliară, care produce pe peretele vezicular deja tensionat ischemic reacţii inflamatorii specifice. Acestea sunt accentuate prin acţiunea hidrolazelor (β-glicuronidaze) prezente întotdeauna la nivelul rezervorului biliar, hidrolaze

care devin agresive, digerând peretele vezicular în prezența schimbărilor critice de pH (acidoza parietală a reacției inflamatorii). Acestor factori li se adăugă invariabil factorul septic şi cel vascular.

Elementele septice însămânțează vezicula biliară fie pe cale hematogenă cu punct de plecare enteral sau în cadrul unei septicemii, fie pe cale ascendent canalară, acțiunea lor fiind potențată de o serie de modificări în microcirculația parietală veziculară, ca şi de activarea factorilor de coagulare. De remarcat ca în CAA germenii sunt situați la nivelul peretelui vezicular şi nu în bila modificată purulent.

Ischemia acută a peretelui şi mucoasei veziculare este consecința comprimării arteriolelor intramurale ca urmare a distensiei veziculare în lipsa drenajului transcistic, şi prezenței de multiple microtromboze arteriale, vizualizate de altfel prin arteriografie. Ischemia poate fi indusă şi de alți factori generali, precum diabetul zaharat, periarterita nodoasă, ateroscleroza, care amplifică leziunile vasculare deja existente. Ischemia la rândul ei va fi urmată de necroză, gangrenă şi perforație.

MORFOPATOLOGIE

Hipertensiunea intraveziculară inițială generează staza în microcirculația subseroasă, determinând comprimarea venulelor şi apariția unui edem subseros impresionant. Mucoasa veziculei devine hiperemică, cu ulcerații superficiale şi hemoragii submucoase. Pe fondul acestui infiltrat inflamator acut se produce grefa bacteriană, germenii colonizând conținutul biliar şi producând abcese intramurale.

Microscopic, leziunile inițiale sunt constituite de un infiltrat polinuclear asociat cu edem şi necroza focală a seroasei şi musculare veziculare. Aceste leziuni sunt îndeobşte însoțite, spre deosebire de leziunile constatate la colecistitele acute litiazice, de numeroase tromboze arteriolare ale peretelui vezicular.

Modificărilor anatomo-patologice cărora le corespund formele anatomo-clinice de colecistită acută cataralâ, flegmonoasă, le urmează gangrena şi perforația, prin leziuni tisulare plasate inițial la nivelul fundusului vezicular. În spațiul perivezicular leziunile interesează prin contiguitate sau prin interrelații neurolimfatice peritoneul cupolei diafragmatice drepte, parenhimul hepatic de vecinătate, cu apariția de microabcese la nivelul patului hepatic al veziculei biliare, pediculite, leziuni inflamatorii la nivel oddian. Specific CAA este evoluția rapidă a leziunilor histopatologice, în 24–48 de ore constituindu-se deja leziuni de gangrenă cu sau fără răsunet local şi afectarea importantă a stării generale. Gravitatea leziunilor provine fie prin obstrucții trombo-embolice la nivelul arterei cistice, fie prin sepsisul inițial, germenii colonizând peretele vezicular şi determinând necroza mucoasei, urmate de afectarea stratigrafiei parietale, cu apariția de coleperitoneu prin leziuni punctuale sau, dimpotrivă, fără perforații decelabile macroscopic [12].

O forma particulară, dar deosebit de grava de CAA, o reprezintă colecistita emfizematoasă sau gangrena gazoasă a colecistului care se întâlneşte la vârstnici, în decadele 6 şi 7 de vârstă, bărbații fiind de 3 ori mai afectați decât femeile. Este determinată de însămânțarea cu germeni anaerobi endogeni, în special *Clostridium perfringens*, la care se adaugă streptococi aerobi şi *E. colli*, având ca şi element definitoriu generarea de gaz şi realizarea unui şoc toxico-septic. Leziunile apar la pacienții în vârstă, cu un pat vascular afectat de ateroscleroză, agravat la diabetici de angiopatia diabetică, dar şi de rezistența scăzută la infecții a acestora [13].

DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv al CAA se stabileşte pe baza durerilor cu caracter colicativ, situate la nivelul hipocondrului drept, iradiate dorsal, însoțite de fenomene de iritație peritoneală, febră, frisoane. Specific CAA este faptul că febra şi frisonul preced durerea şi apărarea musculară localizată. De remarcat că, date fiind condițiile etiologice de apariție în postoperator la pacienți tarați, supuşi unui tratament îndelungat în serviciile de terapie intensă, politransfuzați, cu

stări septice majore, politraumatizaţi în momentul diagnosticului, colecistul prezintă deja leziuni de gangrenă, cu peritonita localizată sau difuză.

Fenomenele clinice sunt însoţite de leucocitoză cu valori ce depăşesc 18–20 000 l/mm; ecografia relevă îngroşarea peretelui vezicular (9–10 mm), dedublarea sa, distensia colecistului, lipsa litiazei şi prezenţa de colecţii periveziculare [14]. Se mai poate utiliza scintigrama biliară de eliminare a derivaţilor acidului iminodiacetic marcaţi cu 99m Tc, cu sensibilitate diagnostică de 97% şi o specificitate de 90% [15], rezonanţa magnetică şi tomografia computerizată, care însă nu sunt explorări de rutină, mai ales în condiţiile particulare de apariţie şi manifestare a CAA.

Colecistita emfizematoasă reprezintă o formă clinică gravă a CAA prin starea generală alterată datorita toxemiei şi intensitatea durerii. Diagnosticul se stabileşte clinic, prin semnele de iritaţie peritoneală debutate la nivelul hipocondrului drept şi iradiate rapid în tot abdomenul, prin radiografie simplă, ce poate evidenţia hipertransparenţă pe aria de proiecţie veziculară, şi mai ales ecografic, decelându-se gaz în peretele vezicular, mult îngroşat şi, eventual, lichid intraperitoneal perivezicular [14].

EVOLUŢIE

CAA odată declanşată, indiferent de factorul etiologic, dar pregnant în formele postoperatorii şi ischemice, prezintă o evoluţie rapidă în 24–48 de ore, leziunile fiind de gangrenă, cu afectarea profundă a stării generale. Intraoperator, pe lângă severitatea leziunilor parietale şi periveziculare, se constată bila groasă, ca un mucocel. Culturile prelevate de la nivelul peretelui vezicular pentru tulpini aerobe şi anaerobe, relevă prezenţa de *E. Colli, Clostridii, Pseudomonas, Streptococi*.

PROGNOSTIC

Mortalitate impresionantă, mergând până la 50%, chiar în cazurile la care se intervine chirurgical, datorită tarelor preexistente pe care se grefează apariţia CAA şi a toxemiei bacteriene.

TRATAMENT

CAA reprezintă o leziune caracterizată printr-o evoluţie agresivă, necesitând intervenţia chirurgicală de urgenţă; de obicei este însă o afecţiune secundară, apărând la pacienţi cu stare generală gravă, trataţi în serviciile de terapie intensivă. Sunt recomandate mai multe tipuri de intervenţii chirurgicale:

1. Colecistectomia este tratamentul standard pentru CAA, data fiind evoluţia rapidă a leziunilor. Aceasta se poate efectua pe cale clasică, fără a se omite colecistectomia laparoscopică miniinvazivă, în pofida ratei duble de conversii, nefiind comunicate creşteri semnificative ale complicaţiilor intraoperatorii sau a mortalităţii postoperatorii [16].

2. Colecistostomia prin abord chirurgical laparoscopic sau clasic, până de curând metoda considerată depăşită datorită utilizării frecvente a colecistostomiei percutane, este reconsiderată, rezultatele celor doua metode fiind superpozabile. În plus, CAA fiind o afecţiune deosebit de agresivă, cu un indice major de prezenţă a gangrenei în momentul intervenţiei chirurgicale, colecistostomia pe cale chirurgicală permite inspecţia peretelui vezicular şi tratarea consecutivă a leziunilor de la acest nivel [17].

3. La paritate de indicaţii terapeutice se află colecistostomia percutană ghidată ecografic [18]. Tehnica standard utilizată este pe cale percutană transhepatică, abordul transperitoneal fiind rezervat cazurilor care prezintă modificarea indicilor de coagulare. Se mai poate utiliza colecistostomia pe cale endoscopică transpapilară care însă prezintă multiple complicaţii prin fistule, hemoragii sau rupturi veziculare, procedeul fiind nou, iar experienţa acumulată limitată. Colecisto-stomia percutană este o metodă cu un impact bun în tratamentul CAA, mai ales în faza iniţială, deşi diagnosticul precoce este deosebit de dificil de stabilit la aceşti pacienţi sedaţi, ventilaţi mecanic, trataţi în serviciile de terapie intensivă, la care modificările de gangrenă ale peretelui vezicular sau chiar perforaţiile în marea cavitate peritoneală sunt prezente în momentul stabilirii diagnosticului în proporţie de 80%. Colecistostomia percutană

are eficiență maximă atunci când indicația este stabilită la pacienți cu stare generală gravă, care prezintă o stare septică de cauza necunoscută şi la care ecografia demonstrează prezența unui colecist în tensiune, conținând bilă neomogenă, adică criterii care nu sunt specifice unei colecistite acute în evoluție.

Tratamentul chirurgical sau cel neconvențional va fi obligatoriu precedat şi urmat de antibioterapie spre a reduce nu numai sepsisul local, dar şi bacteriemia, cu răsunet sistemic cunoscut. Se poate folosi o combinație între ampicilină şi un aminoglycozid sau diferite combinații de antibiotice dominate de apariția noilor agenți antimicrobieni bazați de quinolone şi β-lactamaze. Orice tratament antiinfecțios trebuie însă sa fie activ atât asupra bacililor gram-negativi cât şi a anaerobilor, în special la pacienții cu intervenții chirurgicale în antecedente [19].

BIBLIOGRAFIE

1. Barie Ps, Fischer E, Acute acalculous cholecystitis. J. AM. Coll. Surg. 1995, 180: 232-244.
2. Jardines L.A., o'Donnel M. R., Lonnson D. L., Terz J. J., Forman S. J., Acalculous cholecistitis in bone arrow transplant pacients, Cancer 1993, H: 354-358.
3. Roslyn J. J., Pitt H. A., Mann L. L., Gallbladder disease in patients on long term parenteral nutrition, Gastroenterology 1983, 84: 148-154.
4. Caloghera C., Colecistitele acute in „Chirurgia de urgență", sub redactia Prof. D. C. Caloghera, Ed. Litera, Buc., 1980, pp. 213-220.
5. Warren BL., Small vessel occlusion in acute acalculus cholecystitis surgery, 1992; 111; 163-168.
6. Rădulescu D., Dragomirescu C., Stela Budu, Stefan V., Colecistita ac. nelitiazică, Chirurgia, Bucureşti, 1978, XXXVII, 4, pp. 261-269.
7. Alvarez C., Hunt K., Ashleys, Reber Ha., Emphysematous cholecystitis after ERCP, Dig. Dis. Sci. 1994,39:1719-1793.
8. Laumonier R., Pathologie chirurgicale desvoies biliaires extrahepatiques, Ed. Masson Paris, 1962.
9. Burlui D, Monica Rosca, Chirurgia chistului hidatic hepatic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977, pp. 50-59.
10. Abadia R., Jammet P., Herve D.E., Silagony. J.P., Job C., Menkesch, A propos des deux periarterites nonanses revelees par une cholecystite aigue. Sem. Hop. Paris, 1986, 62: 2495-2498.
11. Paraf A., Rauturean J., Les cholecystitis aigues non lithiasiques- en precis de des maladier du foie, du pancreas et des voies biliaires, Sur la redaction de Caroli-Ed. Masson et Cie, 1975, pp 602-604.
12. Juvara I., Setlacec D., Viața medicală, 1956, 3, 57.
13. Stoica V., Colecistita ac. în Medicina Internă, vol. III, sub red. Prof. L. Gherasim, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, pp. 1119-1129.
14. Juarai, Rădulescu D, Priscu A., Probleme medico-chirurgicale de patologie hepato-biliară, Ed. Medicală, Bucureşti, 1969, pp. 9-347, pp. 195-202.
15. Aeberhard P., Surgical standards in acute cholecystites, Dig. Surg., 1996, 13:328-331.
16. Frazee R.C., Hagorney D.M., Mucha P., Acute acalculous cholecystitis, Mayo. Chir. Proc. 1989, 64:163-167.
17. Imhofen M., Raunest J, Ohmann C, Roner H. D., Acute acalculous cholecystitis complications trauma: a prospective sanographic study. World of Surg., 1992; 16: 1160-1166.
18. Azoulay D., Alithiasic cholecystitis in the adult:etiologis, diagnosis and treatment, Ann. Chir. 2002, 127(5): 330-336.
19. Savoca PE, Longo WE., Zucker KA. The increasing prevalence of acalculous cholecistitis in out pacients. Results of a 7 years study ann., Surg. 1990, 211: 433-437.

F. COLECISTOPATIILE ALITIAZICE

LIVIU VLAD

Afecţiunile nelitiazice şi netumorale ale veziculei biliare şi căilor biliare includ:

Malformaţiile veziculei şi ale căilor biliare	
Anomaliile veziculei biliare	– de formă – de număr – de poziţie
Afecţiunile congenitale ale căilor biliare	– Chistul coledocian – Boala Caroli
Colecistozele	– Colesteroloza – Adenomul – Adenomiomatoza – Diverticuloza intramurală – Papiloamele veziculei biliare
Colecistitele acute nelitiazice	

MALFORMAŢIILE VEZICULEI ŞI ALE CĂILOR BILIARE

ANOMALIILE COLECISTULUI

Sunt multiple şi cuprind anomaliile de număr, formă şi poziţie. Bolnavii devin simptomatici prin dischinezii, inflamaţie, litiază sau complicaţii proprii unor anomalii (volvulusul veziculei cu mezou).

Anomaliile de număr

Colecistul poate fi absent, caz în care calea biliară principală se dilată, fie în porţiunea sa intrahepatică, fie oriunde de-a lungul traiectului său. Agenezia se asociază în mod logic şi cu absenţa canalului cistic. Printre alte anomalii de număr se mai citează: vezicula biliară dublă, sau veziculă biliară triplă. Există posibilitatea unui colecist dublu cu canal cistic dublu cu vărsare distinctă în coledoc, sau numai dublarea canalului cistic.

Anomaliile de formă

Acestea sunt: vezicula bilobată, în „clepsidră", în „bonetă frigiană", septată cu diverticuli veziculari, veziculă rudimentară (hipoplazică).

Anomaliile de poziţie

Acestea sunt: vezicula suprahepatică, intrahepatică, la stânga ligamentului falciform, transversă, în ligamentul falciform, cu mezou (flotantă), subcutanată. Cea flotantă devine manifestă când se complică cu volvulusul colecistului care determină leziuni gangrenoase ale veziculei.

ANOMALIILE CĂII BILIARE PRINCIPALE

Acestea se referă mai mult la variantele anatomice care apar cel mai frecvent la nivelul celor două extremităţi: confluentul biliar superior, sau la nivelul abuşării coledocului în duoden, variantele de la acest nivel referindu-se în principal la modul de joncţiune sau vărsare comună sau distinctă în raport cu canalul pancreatic Wirsung. Sub aspectul tehnicii chirurgicale toate anomaliile căilor biliare extrahepatice sunt asociate constant cu anomalii vasculare la nivelul pediculului hepatic. Sunt mai frecvente anomaliile arteriale şi mult mai rar cele ale venei porte.

Importanţa cunoaşterii anomaliilor şi a variantelor anatomice pentru practica chirurgiei biliare este deosebită, deoarece de cele mai multe ori nerecunoaşterea acestor anomalii stă la originea multor leziuni iatrogene ale căilor biliare.

AFECŢIUNILE CONGENITALE ALE CĂILOR BILIARE

Chisturile congenitale de coledoc

După clasificarea lui Todani se disting 5 tipuri. Acestea sunt: tipul I – dilataţia chistică a

coledocului; tipul II – diverticul al coledocului; tipul III diverticul juxta papilar; tipul IVa chist coledocian cu dilatare chistică a canalelor intrahepatice; tipul IVb – chisturi multiple ale sistemului ductal extrahepatic; tipul V – dilatații chistice multiple – boala lui Caroli.

Clinic cel mai frecvent se constată o triadă: icter – durere abdominală – palparea unei mase tumorale în hipocondrul drept, icterul putând avea un caracter fluctuant. Simptoamele care mai pot fi prezente sunt: vărsăturile, febra, distensia abdomenului, apetitul diminuat, hepatomegalie, slăbire în greutate. Rareori sunt prezente simptome sugestive pentru o pancreatită acută. Colangiografia este metoda de elecție pentru diagnostic. Mai sunt utile ecografia, tomografia computerizată şi scintigrafia hepato-biliară. Tranzitul baritat al tractului gastro-intestinal superior poate arăta uneori deplasarea duodenului.

Complicațiile includ: episoade repetate de angiocolită, ciroza biliară, ruptura spontană sau traumatică a chistului, pancreatita produsă prin compresiunea canalului pancreatic, degenerarea malignă, asocierea litiazei şi hipertensiunea portală. Toate dilatările arborelui biliar predispun la degenerescență malignă, riscul crescând cu vârsta, de la 23 la 39%. Frecvența carcinomului biliar într-o populație generală este apreciată a fi între 0,003 – 0,004% [1]. Chistul de coledoc se poate asocia cu stenoza sau atrezia duodenală, pancreas inelar, stricturi membranoase ale canalelor biliare sau cu fibroza hepatică congenitală.

Tratamentul chirurgical constă în rezecția chistului cu hepatico-jejunostomie pe ansă în Y (Roux). Astfel se previne refluxul, scade incidența angiocolitei postoperatorii, previne degenerarea malignă şi dezvoltarea cirozei biliare. Dacă sunt prezente dilatații ale căilor biliare intrahepatice pe o arie hepatică limitată se poate efectua o hepatectomie parțială.

Boala Caroli

Deosebirea esențială față de entitățile care evoluează cu chisturi este aceea că în boala Caroli chisturile comunică cu căile biliare. Sindromul reprezintă o observație rară. Este o malformație congenitală care se poate asocia sau nu cu fibroza hepatică congenitală, eventualitate în care transmiterea genetică este autosomal recesivă. Fibroza hepatică congenitală este frecvent asociată cu dilatația chistică a căii biliare principale. Poate coexista şi o malformație renală, fie o ectazie tubulară precaliceală, fie un rinichi polichistic.

Sindromul Caroli poate evolua asimptomatic. De obicei, însă, se manifestă prin episoade repetate de angiocolită, primele acuze survenind la vârste cuprinse între 5 şi 20 de ani. Aceste accese nu prezintă simptomatologia completă (lipsind icterul şi durerea), ele fiind prin excelență numai febrile astfel încât originea biliară a infecției nu devine evidentă clinic.

Când apare icterul este determinat de migrări litiazice din chisturile intrahepatice în calea biliară principală. Hipertensiunea portală prezentă denotă asocierea fibrozei hepatice congenitale.

Diagnosticul se face cu ajutorul ecografiei şi a CT care evidențiază chisturile. Esențială este evidențierea comunicării cu căile biliare. Pentru aceasta ne stau la îndemână:

- colangio-*scanning*-ul – tomografia computerizată după ce s-a injectat i.v. o substanță de contrast cu eliminare biliară;
- scintigrafia cu trasor radioactiv ce se elimină prin bilă, permite observarea de zone hipercaptante corespunzătoare formațiunilor chistice;
- colangiografia endoscopică retrogradă care opacifiază chisturile.

Evoluția sindromului Caroli este dominată de crizele de angiocolită în repetiție. Principalele complicații decurg din asocierea litiazei (care produc colestază), pancreatită acută, septicemii şi abcese hepatice. S-a descris şi riscul colangiocarcinomului.

Tratamentul este exclusiv chirurgical. Intervenția logică în sindromul Caroli ar fi exereza porțiunii hepatice purtătoare a chisturilor. Ea este fezabilă în formele circumscrise şi mai ales cele localizate la lobul stâng.

În formele difuze există riscul infectării chisturilor nerezecate, precum şi riscul deloc neglijabil al apariției colangiocarcinomului. În aceste forme difuze, singurul tratament logic ar fi transplantul hepatic.

COLECISTOZELE

Sunt leziuni de tip degenerativ ale colecistului fiind distincte față de leziunile inflamatorii sau tumorale. Termenul a fost introdus de Colesson în 1957, reluat de Jutras (1958) şi dezvoltat de Arianoff (1966) [7]. Displazia este de tip hiperplazic în majoritatea cazurilor şi de supraîncărcare în cazul colesterolozei.

Colecistozele includ:

- Colesteroloza
- Adenomul
- Adenomiomatoza
- Diverticuloza intramurală
- Papiloamele veziculei biliare.

Colesteroloza veziculară

Reprezintă o leziune displazică a colecistului caracterizată prin depunerea de esteri de colesterol şi trigliceride în peretele vezicular. Nu există o relație evidentă între conținutul în colesterol al bilei şi afecțiunea ca atare. Tulburarea metabolică este diferită de litogeneza colesterolică, unde concentrația de colesterol în bilă este crescută. În practică, litiaza veziculară este asociată cu colesteroloza într-o proporție de 10–60% [9]. De asemenea, nu se poate afirma o relație cu hipercolesterolemia şi obezitatea. Lipidele se depun în macrofagele din peretele colecistului şi mai rar în celulele epiteliale. În colesteroloză depunerea este cel mai frecvent difuză, spre deosebire de polipul colesterolic sau forma parcelară unde depunerea este limitată.

Depunerea lipidelor realizează 4 tipuri:

– Difuză – unde depunerea interesează toată suprafața mucoasei veziculare oprindu-se la joncțiunea infundibulo-cistică, fiind cel mai frecvent întâlnită – 80% din cazuri;

– Polipul colesterolotic unde depunerea este concentrată în nişte excrescențe proeminente în lumenul vezicular – cca. 10% din cazuri;

– Colesteroloza difuză asociată cu polipul colesterolotic, polipii apărând pe fondul colesterolozei difuze – 10% din cazuri;

– Focală – depunerea fiind limitată la arii parcelare, circumscrise, mai mici la nivelul mucoasei veziculare.

Macroscopic leziunea prin excrescențele de 1–2 mm realizează aspectul de fragă al mucoasei, de unde şi denumirea de „veziculă fragă”. Infiltrațiile lipoidice sunt comparate cu achenele unei fragi, uneori ele se pot desprinde, comportându-se analog cu o microlitiază, cu toate accidentele determinate de migrarea microlitiazică (colici, subicter pasager, episoade de angiocolită şi/sau pancreatită acută). Polipii colesterolotici realizează mult mai frecvent complicațiile amintite. Depunerea de colesterină este limitată şi realizează – polipul colesterolic, o pseudotumoră polipoidă, fiind o excrescență fără proliferare celulară în structură.

Microscopic macrofagele încărcate cu lipide au un aspect spumos, sunt dispuse sub epiteliu iar vacuolele lipidice pot fi întâlnite şi în celulele epiteliale.

Clinic, în general, colesteroloza poate fi complet asimptomatică. Sindromul dispeptic biliar are frecvență şi intensitate variabilă. Alteori poate apare colica biliară urmată sau nu de complicații ca: icter, colecistită acută. În cazul apariției pancreatitei acute trebuie suspicionată colesteroloza mai ales în absența litiazei biliare, multe pancreatite acute de etiologie aparent necunoscută sau dovedit a fi complicații ale colesterolozei veziculare, pancreatita acută fiind absentă după colecistectomie la aceşti bolnavi [10–12].

Diagnostic. Destul de frecvent colesteroloza nu este detectabilă la examinările paraclinice cum ar fi ultrasonografia sau colecistografia per orală, examinări utile de altfel pentru diagnostic dacă sunt pozitive. În forma cu polipi colesterolotici ecografia poate arăta formațiuni mici hiperecogene fixe în contact cu peretele colecistului şi acesta hiperecogen, uneori îngroşat, dar fără conuri de umbră. Colecistografia este frecvent normală, excepție şi în acest caz prezența polipilor colesterolici, care sunt evidențiabili şi la această examinare.

Colesteroloza veziculară nu se complică niciodată cu cancerul veziculei biliare.

Tratament. Nu există un tratament medical conservativ. În formele asimptomatice nu se indică tratamentul chirurgical. Colesteroloza veziculară evidențiată ecografic sau la colecistografie în absența acuzelor subiective nu are indicație chirurgicală. Colecistectomia este

indicată în formele simptomatice (sindrom dispeptic biliar persistent şi jenant cu toată negativitatea examinărilor paraclinice biliare uneori), în cazul apariţiei complicaţiilor (icter, colecistită acută nelitiazică) şi mai ales în cazul pancreatitei acute cu apariţie recidivantă în pofida absenţei litiazei veziculare.

Polipii veziculari

Polipii veziculari sunt reprezentaţi de *adenoame, polipi colesterolici şi polipii inflamatori*. Sunt evidenţiabili la examenul ecografic, unde realizează imagini intraveziculare, fără con de umbră şi imobili la schimbarea poziţiei pacientului. Adenoamele sunt mai frecvente la nivelul infundibulului şi au o structură isoecogenă. Adenomul ce depăşeşte 1 cm chiar dacă este asimptomatic se operează datorită pericolului degenerescenţei maligne. Polipul colesterolic este hiperecogen şi este în contact cu peretele vezicular. Polipii inflamatori pot fi întâlniţi în legătură cu evoluţia colecistitelor cronice.

Caracteristicile polipilor veziculari [8]

Tipul polipului	Frecvenţa %	Degenerare malignă	Dimensiunea mm	Numărul unic/multiplu
Polipii colesterolotici	60	nu	2–10	multipli
Adenomiomatoza	25	nu	10–20	unic
Polipii inflamatori	10	nu	5–10	unic
Adenomul/papilomul	4	da	5–20	1–2
Micşti	1	da	5–20	Leziune rară: < 0,10% pe piese de colecistectomie

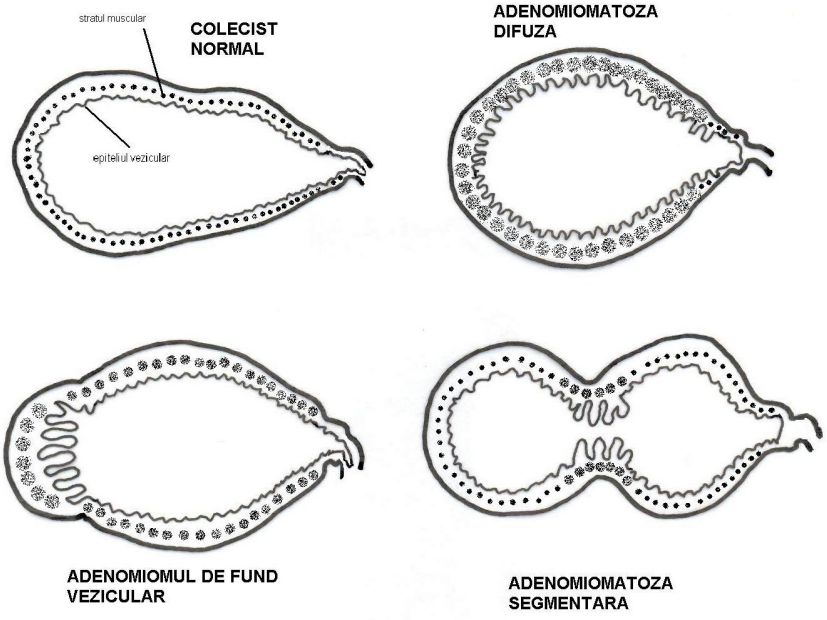


Figura 52.18. Principalele tipuri de adenomiomatoză veziculară.

Adenomiomatoza

Realizează o hiperplazie a epiteliului şi a stratului muscular vezicular ducând la o îngroşare a peretelui colecistului. Proliferarea este benignă şi nu prezintă potenţial de malignizare. Invaginarea epileliului în stratul muscular realizează mici diverticuli cunoscuţi sub numele de *sinusurile lui*

Rokitansky-Aschoff. Adenomiomatoza poate fi generalizată (la nivelul întregului colecist), localizată sau segmentară. Forma localizată, mai frecvent la nivelul fundului colecistului realizează adenomul fundului vezicular ce apare macroscopic sub forma unui diverticul. Adenomiomul vezicular rămâne de obicei asimptomatic şi nu are indicaţie de colecistectomie. Dacă la nivelul diverticulului apare infecţia, sau se dezvoltă litiaza, care devine simptomatică, colecistectomia se va impune.

Diverticuloza intramurală

Ectaziile sinusurilor Rokitansky-Aschoff insinuându-se printre fibrele musculare ale peretelui vezicular se exteriorizează transparietal şi realizează un aspect radiologic caracteristic „în colier de perle" (pete radioopace care circumscriu conturul colecistului opacifiat la exterior). Asocierea este frecventă cu hipertrofia stratului muscular care poate fi localizată sau difuză. Cea localizată în funcţie de nivelul de apariţie la nivelul colecistului, realizează imagini radiologice cum ar fi colecistul biloculat sau „în desagă" sau „în clepsidră". Asocierea cu litiaza poate fi relativ frecventă, iar indicaţia chirurgicală este dată de intensitatea fenomenelor clinice manifeste (colici, sindrom dispeptic, pusee de colecistită, sau de angiocolită).

Papiloamele au o incidenţă rară şi rămân mult timp asimptomatice. Se prezintă sub forma unor vegetaţii a căror celule secretă mucus care dă fenomene obstructive progresive, producând colici, angiocolite. Degenerescenţa malignă este posibilă şi extensia procesului malign poate fi difuză sau limitată, ceea ce determină şi amploarea exerezei chirurgicale. Polipul (papilomul) mai mare de 5 mm are indicaţie chirurgicală tocmai datorită suspiciunii sau riscului malignizării.

COLECISTIELE ACUTE NELITIAZICE

Se definesc ca o inflamaţie acută a colecistului în absenţa litiazei biliare. În realitate aceste colecistite sunt inflamaţii predominant necrotice (veritabile gangrene veziculare) şi survin pe un teren patologic tarat la bolnavi imunodeprimaţi, politraumatizaţi, marii arşi, SIDA, infecţii sistemice bacteriene, virusale, sau parazitare. S-au citat cazuri la bolnavii cu nutriţie parenterală prelungită, la bolnavi cu colagenoze. Factorii patogenetici incriminaţi sunt: staza biliară prelungită (cu formare de *sludge* biliar), prin absenţa stimulării neuro-hormonale a căilor biliare în caz de inaniţie prelungită, la cei cu nutriţie parenterală şi nu în cele din urmă leziunile vasculare care favorizează ischemia colecistului. Morbiditatea şi mortalitatea acestor cazuri este ridicată datorită nespecifcităţii şi a mascării simptomatologiei pe fondul afecţiunii de bază şi a întârzierii diagnosticului şi a riscului operator major al acestor pacienţi. Tratamentul ce se impune este colecistectomia, dar la bolnavii cu risc crescut, drenajul printr-o colecistostomie percutană reprezintă o alternativă terapeutică de elecţie. Administrarea cronică intravenoasă de colecistokinină (50 mg) la bolnavi cu nutriţie parenterală prelungită reprezintă o stimulare a activităţii colecistului pentru prevenirea stazei şi a formării sludge-ului, dar din punct de vedere cost-beneficiu părerile sunt împărţite [16].

Numărul colecistectomiilor pentru afecţiunile nelitiazice se cifrează la cca 15% din totalul colecistectomiilor [17]. Colecistectomia laparoscopică reprezintă tratamentul ideal al acestor tipuri de afecţiuni veziculare cu rezerva că în caz de suspiciune a malignizării va fi preferată colecistectomia deschisă, care asigură imperativele colecistectomiei radicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Grigorescu M. Tratat de Hepatologie. Bucureşti, Ed. Medicală Naţională 2004.
2. Evans JS. Abnormalities of the Bile Ducts. In: Wyllie and Hyams JS: Pediatric Gastrointestinal-Disease, WB Saunders Co, Philadelphia, 1993.
3. Desmet VJ.. Etiologie, anatomopathologie, evolution des lesions d'origine genetique de l'arbre biliaire. Encycl Med Chir (Elsevier SAS Paris), 2000,7-002-A,1-10.
4. Corcoran BB, KK Wallace. Congenital anomalies of the gallbladder, 1954 Am J Surg. 20,709-725.
5. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile ducts cysts: Classification, operative procedures and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledocal cyst, Am J Surg 1977, 134, 263-269.
6. Caroli J, Corcos V. Maladies des voies biliaires intrahepatiques segmentaires, Paris, Masson & C^{ie}, 1964.

7. Arianoff A. A**.,** Les cholécystoses, Bruxelles, Editions Arscia, 1965.
8. Kimberly M. Persley, Acalculous Cholecystitis, Cholesterolosis, Adenomyomatosis, and Polyps of the Gallbladder *in* Feldman: Sleisenger *&* Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th Ed.
9. Feldman M, Feldman M., Cholesterolosis of the gallbladder, Gastroenterol 1954, 27, 641-648.
10. Miquel JF, Rollan A, Guzman S, Nervi F: Microlithiasis and cholesterolosis in "idiopathic" acute pancreatitis [letter; comment]. Gastroenterology 1992; 102:2188.
11. Neoptolemos JP, Isgar B: Relationship between cholesterolosis and pancreatitis. HPB Surg 1991; 3:217.
12. Paricio Parrilla, Olmo Garcia, Franco Pellicer, Gonzalez Prieto, Gonzalez Carrasco, Lopez Bermejo Gallbladder cholesterolosis: an aetiological factor in acute pancreatitis of uncertain origin. Br J Surg 1990; 77 : 735-736**.**
13. Erlinger S Tumeurs et pseudotumeurs bénignes de la vésicule biliaire. Traité d'Hépatologie: 1997, 7-057-B-10 Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.
14. Yang HL, Sun YG, Wang Z Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. Br J Surg 1992 ; 79 : 227-229.
15. Aldridge Mc, Gruffaz F, Castaing D, Bismuth A Adenomyomatosis of the gallbladder. A premalignant lesion? Surgery 1991; 109: 107-110.
16. Sitzmann J, Pitt H, Steinborn P: Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. Surg Gynecol Obstet 1990; 170:25.
17. Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, Traverso LW: What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. Am J Surg 1995; 169:533.

G. ANGIOCOLITELE

EUGEN BRĂTUCU, DAN STRAJA, CLAUDIU DAHA

DEFINIȚIE

Angiocolitele (fr.) sau colangitele (engl.) sunt infecții bacteriene acute sau cronice ale căilor biliare intra- (CBIH) şi extrahepatice (CBEH). Descrise de Charcot în 1877, care de altfel a şi sugerat diagnosticul pozitiv bazat pe triada: durere intensă la nivelul hipocondrului drept, febră (frison) şi icter. Apariția colangitei necesită însă doi factori:

1. staza biliară secundară unui obstacol malign sau benign de la nivelul CBP sau a ramurilor acesteia
2. diseminarea bacteriană la nivelul arborelui biliar.

ETIOLOGIE

Cea mai frecventă cauză de obstrucție o reprezintă litiaza coledociană (80% din cazuri) indiferent de formă – migrată, restantă, autohtonă. Etiologia angiocolitelor acute este însă dependentă în afara litiazei, într-o măsură mai mare sau mai mică de un spectru relativ larg de afecțiuni benigne sau maligne ale căii biliare principale, fiind citată printre complicațiile metodelor de diagnostic şi tratament minim invaziv de la acest nivel. Stenozele maligne, fie că sunt neoplasme ale căii biliare principale, colangiocarcinoame extinse sau neoplasme periampulare, reprezintă a doua cauză de apariție a colangitei, urmate fiind de complicațiile metodelor minim invazive de diagnostic şi tratament ale căilor biliare – colangiopancreatografia endoscopică retrogradă şi corolarul ei de metode terapeutice asociate şi metodele radiologice intervenționale pe polul superior al arborelui biliar – colangiografia prin puncție transparietohepatică şi manevrele transparietohepatice de extragere de calculi sau de stentare a tumorilor înalte biliare [1, 2].

Mai puțin frecvent citate drept cauze ale colangitelor sunt stenozele benigne postoperatorii, obstacolele parazitare (conținut hidatic prezent în calea biliară principală în cadrul sindromului de fisurare a unui chist hidatic hepatic, ascarizi) sau chisturile congenitale coledociene. Tot în această categorie trebuie menționate colangita scleroasă, colangiopatiile ce însoțesc HIV, dar şi boala Caroli, ce favorizează apariția colangitei inițial la nivelul căilor biliare intrahepatice.

FIZIOPATOLOGIE

Colangitele acute reprezintă o sumare a doi factori: obstrucția biliară şi prezența de germeni la nivelul arborelui biliar. Obstrucția biliară determină creşterea accentuată a presiunii intraductale, stază şi suprainfecție. Hiperpresiunea intraductală diminuează reacțiile de apărare la nivelul arborelui hepatobiliar, conducând la modificări în reacțiile imunitare de răspuns la agresiune, permițând concomitent accentuarea nivelului populației bacteriene din intestinul subțire. Presiunea normală de la nivelul căilor biliare extrahepatice şi intrahepatice este de 8 – 14 cm apă, astfel încât obstrucția totală sau parțială a lumenului biliar determină o creştere a acestor valori la 20 – 30 cm apă [2].

Germenii regăsiți la nivelul arborelui biliar, ca o a doua componentă, esențială în geneza angiocolitei acute, provin din intestin, dar şi din vezicula biliară, cunoscut fiind faptul că deşi căile biliare intra şi extrahepatice nu conțin germeni, litiaza veziculară sau mixtă colecisto-coledociană conduce la pozitivarea culturilor din lichidul biliar într-o proporție importantă. S-a demonstrat (Jacobson şi colaboratorii) [2] că la presiuni de peste 15 cm apă, germenii prezenți în lichidul biliar

pătrund în circuitul vascular pe de o parte, iar pe de altă parte ei ascensionează în căile biliare intrahepatice, creşterea treptată a presiunii intraductale determinând pasajul bilio-limfatic, declanşând astfel bacteriemia. Febra şi frisonul, caracteristice sindromului de colangită, sunt datorate astfel diseminării colangiovasculare şi colangiolimfatice, în pofida faptului că 90% din germeni ar fi distruşi la nivelul sistemului reticulohistiocitar hepatic – celulele Kupfer.

Germenii implicaţi în contaminarea bilei sunt reprezentaţi de flora *aerobă* – Gram negativă – *Escherichia colli şi Klebsiella pneumoniae*, Gram pozitivă precum enterococii şi flora *anaerobă* – *Bacteroides fragilis, Perfringens* [3].

CLINICA

Clinica pacienţilor prezentând sindrom colangitic variază între limite foarte largi, plecând de la un sindrom frust şi ajungând până la un intens sindrom toxico-septic caracterizat prin sindrom sistemic inflamator şi insuficienţă plurivisceralã. Debutul este brusc, cu frison urmat de febră, asociat cu dureri la nivelul hipocondrului drept, urmate de icter (într-o proporţie de 80–90% din cazuri), toate realizând triada clasică a lui Charcot. Literatura anglo-saxonă adaugă acestui tablou clinic două elemente – hipotensiunea şi obnubilarea – diagnosticul în acest caz fiind stabilit prin pentada lui Reynolds. Icterul poate fi oscilant în raport cu etiologia obstrucţiei, devenind nereductibil în obstacolele maligne. Alterarea stării generale survine progresiv, pe măsura apariţiei fenomenelor de insuficienţă hepato-renală sau sistemică plurivisceralã, această evoluţie fiind determinată de durata şi intensitatea puseului angiocolitic [4].

Examenul clinic obiectiv relevă prezenţa icterului de diferite intensităţi, hepatomegalie dureroasă, dar şi aria coledociană a lui Chauffard-Rivet intens sensibilă la palpare.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

Colangitele acute sunt însoţite de leucocitoză cu valori între 20–30 000 mm^3, hiperbilirubinemie, cu predominenţa componentei directe şi accentuarea valorilor testelor hepatice, în special fosfataza alcalină şi transaminazele. De altfel se poate face o relativă corelaţie între tipul funcţiei hepatice modificate şi etiologia fenomenelor colangitice. Astfel, etiologia malignă a obstacolului determină creşteri ale valorilor fosfatazelor alcaline într-o proporţie mult mai mare decât la pacienţii cu obstacole benigne, după cum nivelul creşterii transaminazelor este superior într-o proporţie inversă [2]. Nu se pot stabili însă cu precizie aceste corelaţii, întrucât afectarea celulei hepatice este importantă ca urmare a fenomenelor colangitice, respectiv sepsisului. Acesta din urmă modifică apreciabil valorile testelor hepatice, dar şi valorile leucocitozei, sepsisul determinat de germenii Gram-negativi asociat cu fenomene de imunosupresie determinând chiar leucopenie. In paralel se constată creşterea apreciabilă a valorilor ureei sanguine şi creatininei, dar şi modificarea valorilor ionogramei sanguine şi urinare.

ECOGRAFIA

Piatra de temelie a diagnosticului afecţiunilor căilor biliare, ecografia, relevă dilatarea acestora şi oferă date despre obstacol (localizare, etiologie) cum ar fi calculi, neoplasme periampulare sau de CBP, abcese hepatice. Criteriile ecografice care susţin diagnosticul de colangită sunt reprezentate de dilatarea CBP peste 7–8 mm, neregularităţi hipoecogenice ale peretelui CBP, bilă cu ecogenitate accentuată, vizualizarea prezenţei de abcese hepatice nu neapărat de dimensiuni mari şi eventual aerobilie [3].

Avantajele ecografiei constau în lipsa iradierii, posibilitatea rapidă de efectuare a metodei la pacienţii gravi, în saloanele de terapie intensivă, evidenţierea formaţiunilor anatomice învecinate căilor biliare dar şi a complicaţiilor colangitei [5, 6].

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Poate fi folosită de primă intenţie stabilind prezenţa dilataţiilor CBIH şi CBEH şi localizarea hepatică a formaţiunilor tumorale sau a abceselor hepatice. Utilizarea de substanţă de contrast

permite obținerea de către colangioCT a unor informații asemănătoare celor obținute prin ERCP. În plus, relevă prezența patologiei asociate, dar şi a complicațiilor afecțiunii septice biliare. Utilizarea sa este însă limitată de nivelele ridicate ale bilirubinemiei şi de posibilele reacții alergice la substanța de contrast [7].

REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

Beneficiază în plus de caracterul său neinvaziv, determinând cu acuratețe litiaza biliară, neoplazii, stricturi, dilatații. Nu poate fi folosită la pacienți purtători de proteze cardiace, neurostimulatoare, clipuri arteriale cerebrale, proteze metalice, implante cochleare etc [8].

COLANGIOGRAFIA TRANSPARIETO-HEPATICĂ ŞI RETROGRADĂ

Dintre *explorările cu caracter invaziv* cele mai utile sunt reprezentate de *colangiografia transparietohepatică* (PTC) şi *colangiopancreatografia retrogradă* (ERCP). Ambele oferă date extrem de importante privind anatomia căilor biliare şi localizarea obstacolului; ambele prezintă însă un potențial risc de accentuare a sepsisului la nivel biliar. Incidența colangitei după ERCP este de 1–5% cu o mortalitate de 0,25% în timp ce după PTC riscul este de 7% colangita şi 0,25% mortalitate, aceasta în pofida acoperirii cu antibiotice. PTC este însoțită şi de o bacteriemie crescută prin crearea comunicării între arborele biliar şi patul vascular hepatic; introducerea in plus a substanței de contrast într-o cale biliară obstruată determină prin mărirea presiunii intracanalare pasajul germenilor în sistemul limfatic şi în fluxul sanguin. De altfel, aceste proceduri se aplică fie la 72 de ore după controlul prin antibioterapie al procesului infecțios, fie la pacienți cu colangită acută gravă, care nu au răspuns la tratamentul antibioterapic şi la care explorarea radiologică este urmată în scurt timp de decomprimare biliară [9, 10].

Sunt dependente de abilitățile tehnice ale echipei radio-chirurgicale şi de echipamentul utilizat.

Deosebit de utile în decelarea germenilor răspunzători de apariția fenomenelor de febră, frison, obnubilare, hipotensiune sunt hemoculturile, prelevate în plin frison şi biliculturile prelevate în timpul explorărilor radioendoscopice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de angiocolită se bazează pe apariția triadei lui Charcot, constând din dureri la nivelul hipocondrului drept şi/sau în aria coledociană, febră precedată de frison şi icter, sau a pentadei lui Reynolds, constând din aceleaşi semne clinice, la care se mai adaugă hipotensiunea şi obnubilarea. Acestor elemente clinice li se adaugă leucocitoza cu valori de peste $20\times10^{9}\times L^{-1}$, alterarea probelor de bilistază, hemoculturile pozitive. Metodele paraclinice non-invazive sau invazive descrise permit stabilirea nivelului obstacolului, a etiologiei acestuia, a complicațiilor, dar şi a germenilor implicați în generarea procesului septic.

FORME CLINICE [11, 12]

A. *Forme clinice icterigene*

- Angiocolita (colangita) acută tipică – reuneşte toate elementele triadei Charcot, fiind întâlnită în peste 75 % din cazuri. Este forma clinică descrisă anterior.
- Angiocolita pseudoneoplazică în care icterul este predominant în dauna durerii şi a sepsisului. Icterul prezintă valori apreciabile, nefluctuante, prezența veziculei biliare în condițiile permeabilității retrograde a canalului cistic putând determina chiar şi apariția unei vezicule de tip Courvoisier-Terrier.
- Angiocolita acută supurată – este dominată de sepsis, febră cu oscilații mari, frisoane, icter şi dureri de tip colicativ, iradiate predominant în epigastru. Starea generală se alterează rapid şi progresiv, fiind însoțită de hipotensiune, obnubilare, prostrație. Procesele septice colangitice generează apariția de microabcese hepatice manifestate clinic prin hepatomegalie

dureroasă. Se însoţeşte de oligoanurie, retenţie azotată, albuminurie – insuficienţă renală acută. Leziunile renale şi hepatice sunt cele care sub forma insuficienţei hepatorenale determină decesul în 24–48 de ore de la debut. Această formă clinică este întâlnită în literatură sub numele de angiocolită ictero-uremigenă Caroli. Este însoţită de leucocitoză şi hemoculturi pozitive.

B. *Forme clinice anicterice*
   – Forme angiocolitice anicterice – sunt menţionate în special la pacienţi în vârstă cu intervenţii chirurgicale efectuate asupra arborelui hepatobiliar în antecedente ce acuză dureri ce mimează un sindrom dispeptic biliar, asociate unui sepsis intermitent cu pusee febrile şi frison solemn. Pacienţii prezintă hepatomegalie dureroasă şi hemoculturi pozitive.
   – Forme anicterice latente, tăcute, larvate, la care diagnosticul, în lipsa oricărui element clinic este stabilit imagistic, paraclinic şi confirmat intraoperator.

C. *Forme clinice complicate* – pseudopancreatice, ocluzive sau peritoneale, determinate de intensitatea deosebită a fenomenelor obstructive şi septice ce pot surveni la pacienţi imunodeficienţi, taraţi. Sepsisul este determinat în general de germeni Gram negativi, în condiţiile instalării unui obstacol complet sau cvasicomplet la nivelul căii biliare principale.

D. *Forme clinice particulare*
   – Colangita recurentă piogenă se caracterizează prin episoade repetate de angiocolită şi dezvoltarea de calculi pigmentari. Întâlnită în special la populaţia zonelor sud-est asiatice prin colonizarea în căile biliare a unui parazit – *Clonorchis sinensis*. Supra-infectarea bilei explică litogeneza şi posibilitatea formării de abcese hepatice, asociate cu fenomene septice sistemice. Diagnosticul se stabileşte imagistic prin ERCP şi colangioRM ce evidenţiază stricturi şi calculi la nivelul CBP, ecografie şi CT ce relevă prezenţa de abcese hepatice [11, 13].

TRATAMENT

Variabilitatea formelor clinice de colangită necesită o nuanţare a tratamentului aplicat, de la administrarea *per* os a antibioticelor în forme fruste, mergând până la internare în serviciile de terapie intensivă, administrare de tratament antibioterapic şi de reechilibrare prin cateter venos central, monitorizarea funcţiilor vitale, decomprimare biliară de urgenţă, toate proceduri utilizate în colangitele acute supurate. Obiectivele tratamentului sunt:

1. Tratament antiinfecţios
2. Decomprimare biliară prin: îndepărtarea obstacolului (ocolire) şi asigurarea drenajului căilor biliare
3. Tratamentul complicaţiilor.

A. TRATAMENTUL ANTIINFECŢIOS

Antibioticele utilizate depind de numeroşi factori precum gravitatea formei de colangită, starea generală a pacientului, vârstă, tarele asociate. Concomitent, antibioterapia utilizată trebuie să se adreseze predominant celor mai frecvent întâlniţi germeni ce colonizează căile biliare în procesele colangitice, respectiv anaerobii gram negativi, precum *Escherichia colli*, *Klebsiella,* dar şi *Enterococi* şi *Bacteroides fragilis* [1, 3].

Tratamentul antimicrobian este orientat de rezultatele hemoculturilor şi a biliculturilor. Succesul tratamentului antibioterapic în obstrucţiile colangitice va depinde însă mai mult de reducerea infecţiei sistemice decât de sterilizarea bilei, astfel încât hemocultura va fi elementul determinant în stabilirea tipului sau tipurilor de antibiotice ce vor fi utilizate. Se poate utiliza monoterapia antiinfecţioasă cu agenţi antibacterieni de tipul imipenem, fluorochinolene, acid clavulanic, sulfactam – ampicilina şi poliantibioterapie utilizând aminoglicozide sau cefalosporine de generaţia a treia şi a patra pentru neutralizarea germenilor Gram negativi şi Metronidazol sau Clindamicina pentru tulpini anaerobe [14].

Tratamentul antiinfecţios este susţinut obligatoriu de o corectă reechilibrare hidroelectro-

litică şi de tratamentul concomitent al tarelor asociate – insuficienţă cardio-respiratorie, renală, diabet etc.

B. DECOMPRIMAREA BILIARĂ

Lipsa de răspuns la tratament conservator implică utilizarea la aproximativ 25% din pacienţi, cei cu colangita acută şi şoc septic, a decomprimării biliare de urgenţă. Aceasta cuprinde metode miniminvazive, endoscopice, transhepatice percutane, laparoscopice şi metode clasice, chirurgicale. Explozia procedeelor miniminvazive a determinat şi modificarea strategiei de tratament astfel încât, odată ce diagnosticul de colangită acută a fost stabilit cu precizie, decomprimarea biliară este efectuată prin mijloace nechirurgicale miniinvazive. Se utilizează montarea sondelor de drenaj nazo-biliar, papilosfincterotomie endoscopică (PSE), stentare, drenaj prin puncţie transparieto hepatică (PTI), spre a transforma o afecţiune cu morbiditate şi mortalitate mare, într-una ce poate beneficia de metode de tratament endoscopice, laparoscopice sau clasice la o rată relativ mică de morbiditate şi mortalitate.

Metode neconvenţionale

1. *Decomprimare transhepatică percutană* – permite decomprimarea rapidă a arborelui biliar la pacienţii icterici, în şoc septic. Beneficiază de anestezie locală, doi factori agravanţi fiind evitaţi – anestezia generală şi metodele chirurgicale clasice, deseori complicate tehnic. Este indicată în obstacolele biliare înalte, perihilare sau post-operator la pacienţii cu acest gen de obstacole, cărora li s-a practicat anterior o derivaţie biliodigestivă [5].

2. *Decomprimare endoscopică* – se aplică atât obstacolelor bengine cât şi maligne de la nivelul căii biliare principale. În obstacolele benigne din care cea mai frecventă este litiaza hepatocoledocului, decomprimarea biliară de urgentă pe cale endoscopică constă în papilosfincterotomia largă, asociată sau nu cu plasarea unui drenaj nazobiliar, dar şi extragerea calculilor cu sonda Dormia, sfărâmarea acestora cu litotritorul mecanic sau prin utilizarea *baby*-scopului, litrotitiei intracorporeale sau extracorporeale. Obstacolele maligne sau stricturile postoperatorii beneficiază după papilosfincterotomie de plasarea de stenturi unice sau duble, de plastic, tip *pig-tail* sau metalice autoexpandabile [9, 10, 15].

3. *Decomprimare laparoscopică* prin plasarea unui tub Kehr la nivelul CBP, prelevare de culturi, lavaj, drenaj.

Metode convenţionale

Eşuarea posibilităţilor neconvenţionale de decomprimare biliară necesită utilizarea de urgenţă a metodelor chirurgicale „clasice”, riscul anestezico-chirurgical crescut faţă de procedeele anterioare fiind echilibrat de necesitatea salvării vieţii pacienţilor. Se practică coledocotomia cu plasarea în amonte de stenoză a unui tub de dren biliar axial, sau lateral, tip Kehr. Cu această ocazie se recoltează bilă pentru culturi şi antibiogramă. În raport de starea generală a pacienţilor şi de tarele asociate se pot efectua proceduri, precum coledocolitotomie, derivaţii bilio-digestive sau papilosfincterotomie [5, 6, 16].

Prezenţa însă la pacienţii cu colangită acută supurată şi şoc septic a insuficienţei renale acute sau hepato-renale, impune utilizarea numai a coledocotomiei cu drenaj extern, în scop strict de decomprimare a arborelui biliar, ameliorarea stării generale a pacienţilor şi dispariţia şocului septic permiţând ulterior tratarea cauzei obstacolului [5].

Decomprimarea biliară determină scăderea multiplicării microbiene la nivelul arborelui biliar, scăderea până la dispariţie a pasajului germenilor în fluxul vascular, reduce suferinţa hepatică şi malabsorbţia, ducând prin reapariţia ciclului bilio-enteric la refacerea factorilor de coagulare şi nu numai a sintezei protrombinei.

MORBIDITATE

Colangita acută purulentă prezintă un risc major de dezvoltare a unei insuficienţe pluriviscerale. Cele mai frecvente insuficienţe sunt insuficienţa renală şi cea hepatică.

Insuficienţa renală este determinată de puseele septice colangitice, însoţite de hipovolemie şi activate de endotoxinele circulante, ce determină leziuni de necroză tubulară.

Insuficienţa hepatică este direct proporţională cu prezenţa abceselor hepatice determinate de intensitatea puseelor colangitice şi de etiologia obstrucţiei.

Ambele forme de insuficienţă de organ pot fi prevenite prin reechilibrarea volemică adecvată, antiobioterapie ţintită şi tratarea factorului obstructiv prin decomprimare biliară urgentă [5, 6, 16].

MORTALITATEA

Este determinată de caracterul benign sau malign al factorului obstructiv, de forma clinică a colangitei şi de tarele asociate, aici incluzând şi prezenţa complicaţiilor.

În formele colangitice grave, cu insuficienţă pluriviscerală, la pacienţi în vârstă, taraţi, mortalitatea se situează între 20–30% din cazurile prezentate.

BIBLIOGRAFIE

1. Kimura y, Tabada T, Kawarada Y *et al.*, Definitions, pathophysiology and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis, Tokio Guidelines. Hepatobiliary Pancreat Surg 2007, 14(1):15-26.
2. Lipsett A. P., Pitt A. H., Cholangitis: non toxic and and toxic in Surgery of the Liver and Biliary Tract, ed. by L. H. Blumgart and Y. Fong, Churchill-Livingstone, 1994.
3. Pena C., Gudiol F., Cholecystites et cholangites: Spectrum of Bacteria and Role of Antibiotics, Dig. Surg., 1996, p. 317-320.
4. Sungler P., Waclawiczek H. W., Boeckl O., Diagnosis of cholecystites and cholangites, Dig. Surg., 1996, 13:314-316.
5. Caloghera C., Colangitele (angiocolitele) acute în „Chirurgia de Urgenţă" sub redacţia Prof. Dr. C. Caloghera, Ed. Litera, Bucureşti, 1980, p. 220-223.
6. Paraf A., Rautureau J., L'angicholecystite en Precis des maladies du foie, du pancreas et des voies biliaires sur la redaction de J. Caroli, Ed. Masson et cie, 1975, p. 577-578.
7. Kazumori Arai, Kerichi Kawari, Wataru Kiohda, Hiroshi Tatsu, Osamu Matsui, Tooru Nakahame, Dinamic CT of Acute Cholangitis. American Journal of Radiology, 2003, 181:115-118.
8. Zhang W. Z., Chen Y. S., Wang J. W., Chen X. R., Early diagnosis and treatment of severe acute cholangitis. World J. Gastroenterol. 2002; 8(1):150-152.
9. Boender J., Mix Gajj, de Ridder Maj, Dees J., Shutte H.E., van Bauren H. R., van Blabenstein M., Endoscopic sfincterotomy and biliary drainage in patients with cholangitis due to common bile duct stones, Am. J. Gastroenterol., 1995, 98, 233-238.
10. Burlui D., Brătucu E., Bobocescu E., O problemă controversată: sfincterotomia oddiană în angiocolite, Chirurgia, Bucureşti, XXX, 1981, 5p. 313-351.
11. Stoica V., Angiocolitele în Medicina Internă, vol III, sub redacţia Prof. Dr. L. Gherasim, p. 1131-1136.
12. Şuteu I., Bucur A., Chirurgie Generală (Elemente de fiyiopatologie clinică şi terapeutică), IMF Bucureşti, 1983, vol. 1, fascicula 2.
13. Funariu Gh., Chirileanu T., Paraianu I., Vlad L., Turdeanu N., Colestaza prin paraziţi intestinali migraţi în calea biliară principală, Chirurgia, Bucureşti, 1988, 2, p. 115-120.
14. Westphal J. F., Brigard J. Th., Biliary tract infections: a guide to drug treatment. Drugs, 1999, 57(1):81-91.
15. Hui C. K., Lai K. C., Wong W. T., Yuen T. F., Lam S. K., Lai C. L. – A randomised controlled trial of endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis without common bile duct stones. Gut, 2002, 51:245-247.
16. Grădinaru V., Şeicaru T., Dumitrescu Gr., Kelemen Viorica, Marcov A., Particularităţi de diagnostic şi tratament chirurgical în angiocolitele acute litiazice, Chirurgia, Bucureşti, 1986, 4, p. 263-264.

H. COLANGITA SCLEROASĂ PRIMITIVĂ

EUGEN BRĂTUCU, MARIAN MARINCAŞ

INTRODUCERE

Din fericire rar întâlnite, colangitele scleroase se definesc ca fiind îngustări sclero-inflamatorii ale căilor biliare extra- şi/sau intrahepatice, atrăgând după sine constituirea unei colestaze ce va evolua invariabil spre ciroză biliară secundară.

Colangita scleroasă primitivă (CSP) a fost pentru prima dată descrisă de Delbet în 1924. Apare de obicei în jurul vârstei de 40 de ani şi afectează de 2 ori mai mult sexul masculin.

Se estimează că în SUA prevalenţa este de 1–6 cazuri la 100 000 de persoane. De la debut evoluţia spre stadiile finale se face în mod variabil de la bolnav la bolnav, însă caracteristica este o evoluţie lentă pană la instalarea cirozei biliare, a hipertensiunii portale şi , eventual a colangiocarcinomului. Prevalenţa colangiocarcinomului la pacienţii cu colangită scleroasă primitivă este de 7–13 % [1].

Deşi în ultimii ani cercetările privind etiologia CSP s-au extins în domeniile geneticii şi imunologiei, cauza afecţiunii rămâne necunoscută, motiv pentru care până în prezent afecţiunea nu beneficiază de un tratament etiologic eficient. Metodele terapeutice de care se dispune în prezent urmăresc ameliorarea simptomatologiei şi prelungirea supravieţuirii. În acest sens, în ultimii ani se utilizează doze mari de acid ursodezoxycholic, simplu sau în combinaţie cu tacrolimus (Fk506), iar în stadiul de ciroza biliară, transplantul hepatic [2].

Încă din 1966, Glen şi Whitesell au precizat parametrii în care trebuie să se încadreze o colangită scleroasă pentru a avea caracter primitiv: prezenţa icterului obstructiv progresiv, absenţa în antecedente a intervenţiilor chirurgicale în sfera biliară, absenţa calculilor, fibrozarea căilor biliare, absenţa leziunilor maligne [3]. Meyers şi colaboratorii, în 1970, adaugă alte 2 criterii care delimitează un cadru mai rigid: caracterul difuz al leziunilor şi absenţa unor boli asociate de tipul rectocolitei ulcerohemoragice, al bolii Crohn, al fibrozei retroperitoneale [3]. Desigur că în ultimii ani aceste criterii au suferit modificări în sensul că asocierea bolilor inflamatorii ale colonului (rectocolita ulcerohemoragică sau boala Crohn) nu mai este considerat un criteriu de excludere pentru CSP.

Colangita scleroasă primitivă poate avea extindere difuză, dar poate fi şi segmentară, în sensul debutului strict extrahepatic şi al evoluţiei ulterioare intrahepatice. La unii bolnavi debutul poate fi intrahepatic, prin hepatita colangiolitică sau pericolangiolitică, căile extrahepatice fiind iniţial de calibru normal. Rezultă că secvenţa hepatită-colangită este la fel de posibilă ca şi secvenţa colangită scleroasă – hepatită – ciroză biliară. De altfel, încă din 1967, Popper a descris o formă particulară cu localizare hepatică – colangita cronică distructivă nesupurată – caracterizată prin distrucţia canaliculelor biliare din spaţiile porte, infiltrat limfoplasmocitar în aceiaşi arie, ulterior fibroza cicatriceală şi ciroza hepatică. Microscopia nu prezintă aspecte patognomonice pentru forma primitivă a colangitei scleroase. De asemenea, deosebirea dintre formele cu leziuni intra şi, respectiv, extrahepatice nu este reală, evoluţia, tabloul clinic şi răspunsul la tratament fiind identice.

ETIOPATOGENIE

În ceea ce priveşte etiopatogenia s-au emis o serie de teorii: infecţioasă (Schwartz), virală (Warren), alergică (Thompson), parazitară (Léger) sau prin fibroza idiopatică sistemică (Hutchinson) [3].

CSP este cel mai probabil o afecţiune multifactorială, a cărei etiopatogenie exactă

rămâne necunoscută până în prezent. Cele mai importante teorii etiopatogenice formulate în prezent sunt următoarele:

PREDISPOZIȚIA GENETICĂ

Dezvoltarea ingineriei genetice şi a studiului genetic a făcut posibilă stabilirea rolului complexului de histocompatibilitate HLA în CSP. Astfel, s-a pus în evidență prezența frecventă a HLA tip II cu haplotip B8 sau DR3 la bolnavii cu CSP (60% şi, respectiv, 56%) [4–6]. DR2 este prezent la bolnavii la care boala debutează în tinerețe, iar DR4 pare să fie un important marker pentru o evoluție rapidă spre stadiile finale [5–8].

În susținerea acestei teorii se înscrie şi un fapt de observație clinică şi anume incidența familială a CSP. CSP poate fi declanşată pe fondul unor particularități individuale genetice, de către factori infecțioşi sau toxici absorbiți din colon şi care ajung în ficat pe calea circulației porte, unde declanşează un răspuns imun anormal [9].

FACTORI IMUNOLOGICI

Studiul factorilor imunologici implicați în CSP a plecat de la constatarea faptului că bolnavii cu CSP au frecvent asociate o serie de boli autoimune. Astfel, s-au pus in evidență numeroşi autoanticorpi: antineutrofilici (anti-citoplasmă şi nucleu) [10, 11], anti-colon [12], întâlniți cu o mare frecvență la bolnavii cu CSP, spre deosebire de autoanticorpii antimitocondriali, anti-fibră musculară netedă, care sunt întâlniți cu o incidență mai redusă. Complexe imune circulante se găsesc la circa 80% din pacienți [13]. La circa 30% din bolnavi apare hipergamaglobulinemie, iar la circa 50% creşte IgM [10]. CSP poate fi considerată o boală autoimună cu trăsături atipice sau o boală inflamatorie mediată imun, similară cu bolile inflamatorii intestinale (rectocolita ulceroasă, boala Crohn). Aceasta explică asocierea destul de frecventă a acestor boli.

Imunopatogenia CSP implică un proces în trepte, inițiat de activarea colangiocitelor de către secvențele moleculare asociate unor bacterii patogene (stimuli de inițiere a răspunsului imun) şi citokine proinflamatorii în asociere cu exprimarea aberantă a unor chemokine specifice intestinale şi a unor molecule de adeziune celulară endotelială în ficat [14]. Cu toate acestea, până în prezent nu s-a putut stabili mecanismul intim prin care aceste tulburări imunologice sunt implicate în declanşarea şi în evoluția CSP.

INFECȚIA BACTERIANĂ ŞI VIRALĂ

Există o serie de teorii care susțin faptul că leziunile specifice CSP ar fi declanşate de prezența bacteriilor în spațiul port, unde ar stimula producerea factorului de necroză tumorală de către celulele Kupffer. Conform acestor teorii, bacteriile ajung în spațiile porte pe calea venei porte, la bolnavii cu colite. Sub acțiunea factorului necrotic tumoral se produc inflamația căilor biliare şi leziuni hepatobiliare, care conduc la fibroza în spațiul port şi la CSP. Aceste teorii sunt însă infirmate de studii histologice, care exclud prezența leziunilor de flebita portală ce ar trebui să apară în bacteriemia venoasă. De asemenea, CSP poate fi diagnosticată cu mult înaintea apariției colitei sau chiar la bolnavi cu colectomie totală.

Implicarea infecției virale în etiopatogenia CSP a fost mult studiată de Burlui şi colaboratorii, plecând de la faptul că există hepatite virale acute anicterice, cu toate că hepatocitoliza este evidentă. În opinia autorilor, cauza icterului în hepatita virală este papilooddita secundară duodenitei şi, în cazul în care elementul inflamator şi cel diskinetic duodenal persistă şi după vindecarea leziunilor de hepatită acută, este posibilă întreținerea colestazei şi accentuarea ei. Unii dintre aceşti bolnavi vor dezvolta în timp colangită scleroasă [15].

Implicarea leziunilor de papilooddită declanşate probabil de cauză virală este demonstrată de studii riguroase histologice efectuate de Cornelia Dragoncea, care a pus în evidență infiltratul inflamator în mucoasa şi corionul papilei, care disecă straturile musculare şi la care se adaugă benzi de țesut fibros. Leziuni similare se găsesc şi în mucoasa duodenală juxtapapilară. Se concluzionează că leziunile papilare sunt perfect superpozabile cu cele descrise la papilita din CSP [15].

Pornind de la constatările histologice şi de la posibila implicare a infecției virale în generarea

papiloodditei icterigene, a hepatitei colestatice şi a CSP, aceste trei afecţiuni nu constituie decât consecinţa biliohepatică a agresiunii de origine virală care a determinat modificări morfologice şi funcţionale în sectorul duodeno-canalar [3].

În ceea ce priveşte infecţia cu citomegalovirusuri şi retrovirusuri, acestea s-au dovedit a fi implicate în colangita secundară şi în atrezia biliară, dar nu şi în CSP.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se stabileşte pe baza următoarelor date: examen clinic, testele de laborator, examenul imagistic şi datele biologice.

Pentru încadrarea bolnavului în diagnosticul de CSP trebuie eliminate toate cauzele de colangită secundară: infecţii bacteriene acute sau cronice, secundare intervenţiilor chirurgicale sau secundare unor stări de imunodeficienţă dobândite; leziuni ischemice ale căilor biliare; anomalii ale căilor biliare şi neoplasme [16].

EXAMENUL CLINIC

Afecţiunea este asimptomatică la debut. Odată cu evoluţia bolii, pe măsură ce căile biliare se îngustează, apar următoarele simptome:

- prurit,
- icter,
- steatoree,
- scădere în greutate.

Examenul obiectiv pune în evidenţă:

- hepatomegalie,
- icter intermitent,
- splenomegalie,
- leziuni de grataj,
- ascită,
- edeme.

Odată cu agravarea HTP apar:

- accentuarea ascitei,
- sângerări din varice esofagiene (HDS),
- encefalopatie.

TESTELE DE LABORATOR

Testele de colestază sunt pozitive:

- bilirubina totală şi directe crescute,
- fosfataza alcalină crescută,
- γGT crescută (este un test mai important la copii, unde fosfataza alcalină crescută poate fi influenţată de procesul de creştere osoasă),
- ALT şi AST cresc uşor sau moderat,
- Albuminemia scade, timpul parţial de tromboplastina creşte – semn de instalare a insuficienţei hepatice,
- Eozinofilele pot creşte.

Teste imunologice care pot ajuta la diagnostic:

- Hipergamaglobulinemia – poate apare la 30% din pacienţi [17]
- IgM – creşte la 40–50% [18]
- autoanticorpii antinucleari – cresc la 6% [2]
- autoanticorpii antimitocondriali – cresc la 5 % [2]
- autoanticorpii antifibră musculară netedă – cresc la 11% [2].

EXAMENUL IMAGISTIC

Explorările imagistice utilizate sunt colangiografia endoscopică retrogradă (ERCP) sau transparieto-hepatică (PTC), colangio-RM.

Imaginea caracteristică este prezenţa de stricturi etajate şi mici dilatări de-a lungul căilor biliare [2].

Căile biliare au un aspect „gracil”, „ftizic”, cu reducerea calibrului axului biliar principal până la diametrul de 2–3 mm. Acelaşi aspect este surprins şi la nivelul arborizaţiei intrahepatice a căilor biliare.

În stadiile iniţiale singurele semne sunt ulceraţiile, superficiale sau profunde, la nivelul căilor biliare [19]. Colangiografic se pun în evidenţă mase polipoide în căile biliare când CSP se complică cu colangiocarcinomul, situaţie în care sunt necesare explorări speciale, cum sunt: biopsia prin periaj sau prin aspirare cu ac fin şi evaluarea markerilor tumorali CA 19-9 şi CEA [20, 21].

ERCP este o explorare de mare valoare în diagnosticarea CSP. Atunci când nu se obține o vizualizare completă a arborelui biliar intrahepatic, se utilizează complementar colangiografia trans-parietohepatică (PTC). Dezavantajul ERCP este faptul că este o metoda invazivă. În ultima perioadă o serie de studii au demonstrat că Colangio-RM este o metodă neinvazivă şi sigură în diagnosticarea şi urmărirea CSP, care tinde să înlocuiască ERCP şi PTC.

Ultrasonografia are valoare redusă, întrucât nu sunt criterii ecografice sigure pentru stabilirea diagnosticului de CSP.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

În stadiile inițiale apar necroze ale celulelor epiteliale din canalele biliare şi îngroşarea peretelui, prin proces inflamator şi fibroză. Procesul inflamator interesează şi spațiul port, este reprezentat de infiltrat limfoplasmocitar asociat în grade variabile cu țesut fibropar, structurile colagenice fiind mai evidente la bolnavii cu evoluție îndelungată a bolii. Leziunile periductale realizează o îngustare a căilor intrahepatice începând de la căile interlobulare, iar procesul sclerogen cuprinde progresiv şi peretele biliar, cu o singură excepție – mucoasa. Lobulul hepatic participă intens la colestază, evidențiindu-se colmatarea canaliculelor cu trombi biliari [15].

În stadiile avansate procesul de fibroză densă este elementul caracteristic al CSP, producându-se o înmanşonare a canalelor biliare şi astfel se realizează îngustarea căilor biliare. La acest proces contribuie şi hiperplazia glandelor intramurale din căile extrahepatice. Parenchimul hepatic suferă şi el modificări de necroză hepatocelulară, în stadiile avansate modificările mergând până la cele specifice cirozei.

EVOLUȚIE ŞI COMPLICAȚII

Boala evoluează silențios ani de zile din momentul debutului, iar diagnosticul în această perioadă se bazează pe modificarea probelor hepatice decelate la examenul de rutină sau pentru o serie de acuze nespecifice.

Perioada medie de supraviețuire din momentul diagnosticării variază de la 9 la 17 ani la adult, iar la copil este de 12,7 ani, dacă nu se asociază şi hepatita autoimună [2].

O dată cu evoluția bolii apar semnele clinice caracteristice, la care se adaugă alte manifestări clinice, datorate numeroaselor complicații care grevează evoluția CSP, cum sunt: osteoporoza, cauzată de inhibitori ai osteoblastelor, care au fost găsiți in serul pacienților cu colestază; [22] litiaza colecisto-coledociană, angiocolita acută; deficitul de vitamine A, B, C, D; hipertensiunea portală, sângerări din varice esofagiene, ascita, encefalopatia portală [2]. Colangiocarcinomul apare ca şi complicație la 6-30% din cazuri, in special la bolnavii cu ciroză sau cu colită ulceroasă [2].

Deşi există mai multe scoruri de risc (scorul Child-Pugh si curba de supraviețuire Kaplan-Meier, care este corelată cu datele obținute la ERCP), rezultatele acestor scoruri nu se suprapun întotdeauna pe adevărata evoluție clinică a bolii.

CSP este foarte frecvent asociată cu bolile inflamatorii digestive. Prevalența bolilor inflamatorii intestinale (boala Crohn, colita ulceroasă) la pacienții cu CSP este între 54–100% (din care 90% RCUH şi 10 % boala Crohn) şi în multe situații CSP apare după boala inflamatorie digestiva (94% din pacienți) [2]. Pacienții cu colită ulceroasă şi CSP au un risc mai mare de dezvoltare a displaziei colorectale şi a cancerului decât cei fără CSP [23].

De asemenea, CSP este frecvent asociată cu alte boli autoimune: hepatita autoimună (mai ales la copii), boala celiacă, poliartrita reumatoidă, lupus eritematos, vasculite, anemie hemolitică autoimună.

TRATAMENT

Necunoaşterea exactă a etiopatogeniei bolii face ca până în momentul actual să nu existe un tratament eficient cu viză etiologică. Pe lângă terapia medicamentoasă, în care se utilizează un singur medicament sau combinații de medicamente, terapia endoscopică ocupă un loc important, iar ca măsură definitivă este transplantul hepatic.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ FARMACODINAMICĂ

Acidul ursodeoxycolic (AUDC):

- scade colesterolul biliar (cu 40–60%) şi seric (LDL şi HDL), prin scăderea reabsorbției enterale şi creşterea conversiei în acizi biliari;
- scade reabsorbția ileală a acizilor biliari hidrofobi (neinfluențând acizii biliari hidrofili), cu reducerea leziunilor celulare datorate acestora – mecanism posibil implicat şi în reducerea proliferării neoplazice constatate;
- hipercolereza, prin creşterea exocitozei şi transportului canalicular (creşte Ca^{2+} liber citoplasmatic, modulează proteinele de transport membranar);
- creşte volumul interprandial al veziculei biliare (fără a influența evacuarea postprandială), prin modularea contractilității musculaturii netede (receptori colinergici şi colecistokinetici);
- inhibă cristalizarea în bila veziculară, prin scăderea nivelului proteinelor şi a fracțiunii de cuplare cu concavaina A;
- scade expresia MHC I şi II, reducând leziunile datorate limfocitelor T;
- scade necroza şi apoptoza celulară (citoprotector).

Tabelul 52.1

Regimuri de administrare şi efectele AUDC în tratamentul CSP
(după Portincasa P. et co. Primary sclerosing cholangitis: updates in diagnosis and therapy, World J Gastroentero,. 2005 Jan 7;11(1):7-16)

Regimuri de administrare		**teste hepatice**	**aspect histologic, simptome, supraviețuire**	**aspect imagistic (ERCP)**
doze reduse,				
– 1 dată/zi:	8–13 mg/kc	ameliorate	fără efect	
	13–15 mg/kc	ameliorate	fără efect	–
– fracționat:	10–12 mg/kc, în 3 prize	ameliorate	fără efect	
doze mari:	20 mg/kc	ameliorate	ameliorate	fără efect
	25–30 mg/kc	ameliorate	ameliorate	–
combinații:	650 mg/zi + Azatioprina 1–1,5 mg/kc + Prednisolon 1–10 mg/kc	ameliorate	ameliorate	ameliorate

CORTICOSTEROIZII ŞI MEDICAMENTELE IMUNOSUPRESOARE

Corticosteroizii şi alte medicamente imunosupresoare au fost şi sunt utilizate în tratamentul CSP plecând de la ipoteza unui mecanism imunopatogenic, care ar sta la baza bolii. Astfel, se utilizează corticosteroizii orali, la care trebuie să se țină cont de reacțiile secundare, care sunt numeroase, dar produc o îmbunătățire a probelor biologice hepatice. Tacrolimus (FK506) determină o îmbunătățire semnificativă a testelor hepatice, după cum reiese dintr-un studiu efectuat pe 10 pacienți cu CSP, după 1 an de tratament [24]. În alte studii, Metotrexatul s-a dovedit ineficient [19].

În asociere cu corticosteroizii şi cu AUDC se mai utilizează Azatioprina, Ciclosporina.

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL COLESTAZEI CRONICE

În tratamentul pruritului cauzat de colestaza cronică se mai utilizează Colestiramina, în doza de 4 g de 3 ori pe zi. La pacienții care nu răspund la Colestiramina se poate utiliza Rifampicina 150 mg de 2 ori pe zi sau Fenobarbital 60–100 mg seara la culcare, antihistaminice, Naloxone şi Naltrexone [25].

Tratamentul osteoporozei poate fi făcut cu vitamina D3 şi calciu, calcitonină sau alendronat. În icterul prelungit trebuie monitorizat şi nivelul vitaminelor liposolubile şi administrate la nevoie. Staza prelungită poate crea condiții propice pentru angiocolită, situație în care este necesar tratament antibiotic. Se indică antibioticele cu bună eliminare biliară (Amoxicilina, Ciprofloxacina ş.a.).

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Chirurgia a încercat şi ea să ofere soluţii terapeutice acestor cazuri. S-a utilizat iniţial colecistostomia izolată. S-a constatat faptul că la aceşti bolnavi se obţinea remisiunea icterului atât timp cât se menţinea drenajul biliar extern. Ulterior, colecistostomia s-a asociat cu neurectomia periarteră hepatică (Mallet Guy, citat de [26], o veritabilă simpatectomie arterială, ultimul procedeu fiind folosit şi izolat de promotorul ei în tratamentul icterelor colestatice prelungite. Rezultatele au fost similare: decolorarea completă sau parţială, dar cu efect temporar. În 1981, D. Burlui şi colab. [27, 28] şi-au publicat experienţa privind 55 de pacienţi cu icter colestatic prelungit (hepatite colestatice şi/sau colangite scleroase primitive) la care tratamentul a constat în sfincterotomie oddiană. S-a constatat că icterul se remite constant şi definitiv după sfincterotomie, această remisiune menţinându-se şi după suprimarea tubului de drenaj coledocian, dacă s-a folosit drenajul biliar extern. Evident că aceasta metoda nu oferă satisfacţii la pacienţii care se află în stadiul de ciroză biliară secundară.

TRATAMENTUL ENDOSCOPIC

Sfincterotomia oddiană se poate astăzi practica, în astfel de situaţii, pe cale endoscopică, mult mai favorabilă pentru pacient. De asemenea, tratamentul endoscopic include dilatări cu balonaş, stentări temporare şi drenaj nazobiliar, cu sau fără lavaj. Acesta din urmă, alături de tratamentul medicamentos, sunt considerate a fi cele mai valoroase opţiuni terapeutice.

Numeroase studii au arătat că bolnavii care au fost trataţi endoscopic au supravieţuit mai mult, întrucât el permite înlăturarea obstrucţiei biliare, care este cauza principală a cirozei.

REZECŢIILE SAU *BY-PASS*-urile CHIRURGICALE

Sunt rareori posibile (majoritatea pacienţilor având stenoze multiple) şi sunt contraindicate la pacienţii cu ciroză sau cu fibroză hepatică avansată la examenul bioptic. În cazurile cu stenoze izolate (şi mai ales când nu poate fi exclusă prezenţa colangio-carcinomului) s-au practicat: rezecţia/*by-pass*-ul stricturii „dominante" coledociene, cu hepatico-jejunostomie „Roux-en-Y"; sau rezecţia căilor biliare extrahepatice, cu hepatico-jejunostomie bilaterală [29].

TRANSPLANTUL HEPATIC

În fine, în ultimii ani transplantul hepatic se constituie ca soluţie de ultimă instanţă pentru tratamentul acestei afecţiuni. Transplantul hepatic ortotopic este o soluţie terapeutică eficientă în CSP, singura soluţie care poate salva viata pacienţilor din stadiile finale ale bolii [2]. Pacienţii cu CSP şi colita ulceroasă la care s-a efectuat transplant hepatic au în perioada postoperatorie o evoluţie favorabilă a colitei ulceroase. După transplant, recurenţa CSP este între 10–30%, iar la o altă parte din bolnavi poate apare rejetul cronic şi colangita de reflux. În aceste situaţii, utilizarea imunosupresoarelor şi a corticosteroizilor nu pot preveni recurenţa sau/şi îmbunătăţi supravieţuirea.

Indicaţiile pentru transplant derivă din două elemente: faptul că nu se poate face o predicţie certă privind evoluţia bolii, chiar sub tratament medicamentos şi riscul de apariţie a colangiocarcinomului şi a cancerului hepatocelular.

Indicaţiile de transplant în stadiul final includ: icterul care nu poate fi tratat endoscopic sau medicamentos; ciroza cu afectarea funcţiei hepatice, varicele esofagiene, gastropatia portal-hipertensivă netratabilă, encefalopatia hepatică, angiocolita severă recurentă, suspiciunea de carcinom hepatocelular sau de colangiocarcinom, pierderea masei musculare [2].

BIBLIOGRAFIE

1. Lazaridis KN, Gores GJ., Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma, Semin Liver Dis. 2006 Feb;26(1):42-51.
2. Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, van Erpecum KJ, van Berge-Henegouwen GP, Primary sclerosing cholangitis: updates in diagnosis and therapy, World J Gastroenterol. 2005 Jan 7;11(1):7-16.

3. Burlui D, Constantinescu C,Brătucu E., Chirurgia regiunii oddiene, Editura Academiei Republicii Socialiste România, Bucureşti, 1987.
4. Schrumpf E, Fausa O, Forre O, Dobloug JH, Ritland S, Thorsby E., HLA antigens and immunoregulatory T cells in ulcerative colitis associated with hepatobiliary disease, Scand J Gastroenterol. 1982 Mar;17(2):187-191.
5. Donaldson PT, Farrant JM, Wilkinson ML, Hayllar K, Portmann BC, Williams R., Dual association of HLA DR2 and DR3 with primary sclerosing cholangitis, Hepatology. 1991 Jan;13(1):129-133.
6. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kokinon N, Sherlock S., Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8, Gut. 1983 Jan;24(1):38-41.
7. Zetterquist H, Broome U, Einarsson K, Olerup O., HLA class II genes in primary sclerosing cholangitis and chronic inflammatory bowel disease: no HLA-DRw52a association in Swedish patients with sclerosing cholangitis, Gut. 1992 Jul;33(7):942-946.
8. Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, Goldstein LI, Busuttil RW., Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a, N Engl J Med. 1990 Jun 28;322(26):1842-1844.
9. Worthington J, Cullen S, Chapman R., Immunopathogenesis of primary sclerosing cholangitis, Clin Rev Allergy Immunol. 2005 Apr;28(2):93-103.
10. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH, Shanahan F., Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis, Gastroenterology. 1991 May;100(5 Pt 1):1385-1391.
11. Snook JA, Chapman RW, Fleming K, Jewell DP., Anti-neutrophil nuclear antibody in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis, Clin Exp Immunol. 1989 Apr;76(1):30-33.
12. Zauli D, Schrumpf E, Crespi C, Cassani F, Fausa O, Aadland E., An autoantibody profile in primary sclerosing cholangitis, J Hepatol. 1987 Aug;5(1):14-18.
13. Bodenheimer HC Jr, LaRusso NF, Thayer WR Jr, Charland C, Staples PJ, Ludwig J., Elevated circulating immune complexes in primary sclerosing cholangitis, Hepatology. 1983 Mar-Apr;3(2):150-4.
14. O'Mahony CA, Vierling JM., Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis, Semin Liver Dis. 2006 Feb;26(1):3-21.
15. Proca E., Tratat de patologie chirurgicală vol VI, Patologia chirurgicală a abdomenului, Editura Medicală 1986.
16. Juvara I., Rădulescu D., Prişcu Al., Boala hepato-biliară postoperatorie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1972.
17. Wiesner RH, LaRusso NF., Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis, Gastroenterology. 1980 Aug;79(2):2006.
18. van Milligen de Wit AW, van Deventer SJ, Tytgat GN., Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies, Am J Gastroenterol. 1995 Jun;90(6):893-900.
19. Lee YM, Kaplan MM., Primary sclerosing cholangitis, N Engl J Med. 1995 Apr 6;332(14):924-33.
20. Gluskin LE, Payne JA., Cystic dilatation as a radiographic sign of cholangiocarcinoma complicating sclerosing cholangitis, Am J Gastroenterol. 1983 Oct;78(10):661-4.
21. MacCarty RL, LaRusso NF, May GR, Bender CE, Wiesner RH, King JE, Coffey RJ., Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: cholangiographic appearances, Radiology. 1985 Jul;156(1):43-6.
22. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL., Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice, J Clin Invest 1995; 95: 2581-2586.
23. Broome U, Bergquist A., Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer, Semin Liver Dis. 2006 Feb;26(1):31-41.
24. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, Irish W, McMichael J, Starzl TE., Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an openlabel preliminary trial, Am J Gastroenterol 1995; 90: 455-459.
25. Lee YM, Kaplan MM., Management of primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 528-534.
26. Paris J., Salembier Y., Armand A., Indication et resultats de la neurectomie peri-artere hepatique dans les icteres par hepatite, Lile Med., 1968.
27. Burlui D., Brătucu E., Progrese recente în chirurgia joncțiunii coledoco-duodenale, în Actualități în chirurgie (sub E. Proca) Editura Medicală, Bucureşti, 1983, pp 220-230.
28. Burlui D., Brătucu E., Bobocescu E., Dragoncea C., La sphincterotomie oddiene dans le traitment de la cholangite sclerosante primitive, Mem. Acad. Franc., Chir., 1981.
29. Steven A. Ahrendt, Henry A. Pitt, Biliary Tract in Sabiston Textbook of Surgery 17th ed. W.B. Saunders Company, 2004, p. 1628-1630.

I. COLANGITA SCLEROASĂ SECUNDARĂ

EUGEN BRĂTUCU, MARIAN MARINCAŞ

INTRODUCERE

Colangita scleroasă secundară este o afecţiune care, din punct de vedere morfopatologic, se aseamănă cu colangita scleroasă primitivă, diferenţa între cele două stări patologice fiind dată de faptul că în forma secundară este cunoscută cauza care iniţiază procesul de scleroză. Acest lucru face ca evoluţia naturală a bolii să poată fi influenţată net favorabil prin recunoaşterea şi sancţionarea terapeutică a factorului declanşator. Desigur că şi in cazul CSS evoluţia poate fi imprevizibilă pentru că există situaţii în care nu se poate efectua un tratament eficient al factorului etiologic.

ETIOPATOGENIE

Factorii etiologici ai CSS sunt: litiaza căilor biliare, tratamentul chirurgical al căilor biliare, chimioterapia intraarterială, pancreatita recurentă, pancreatita autoimună, pseudotumora inflamatorie hepatică, colangita cu eozinofile, colangiopatia mastocitară, bilipatia portală, colangiopatia recurentă piogenică, colangita ischemică, colangita din sindromul de imunodeficienţă dobândită. Plecând de la această diversitate de cauze, se înţelege că şi mecanismele fiziopatologice prin care se constituie în final leziunile specifice CS sunt diferite. În afecţiunile în care este implicat factorul septic (colangite litiazice, colangite postoperatorii şi pancreatita acută) factorul care amorsează factorul sclerogen al căilor biliare este reprezentat de stază + infecţie.

În pancreatita autoimună şi în pseudotumora inflamatorie hepatică prezenţa hipergammaglobulinemiei, a lanţurilor grele de imunoglobuline (IgG4) crescute şi a infiltratului periductal cu limfoplasmocite indică un mecanism mediat imunologic în procesul de colangită scleroasă. Răspunsul imediat la tratamentul cu corticoizi confirmă această ipoteză [1, 2].

Colangita eozinofilică este caracterizată prin prezenţa de infiltrate eozinofilice în spaţiul port, cu sau fără eozinofilie periferică. Cauza cea mai probabilă este reprezentată de infecţiile parazitare, fungice sau reacţii adverse medicamentoase [3].

Mecanismul intim nu este cunoscut, dar probabil infiltratul eozinofilic contribuie la procesul de lezare a colangiocitelor si hepatocitelor printr-un mecanism de apărare a gazdei, având ca ţintă un agent patogen neidentificat [3].

Un mecanism similar intervine şi în cazul colangiopatiei cu mastocite, celule care sunt prezente în ficatul uman şi a căror distribuţie în situaţii normale sau patologice a fost bine studiată de Farrell şi colab. [4].

Celulele mastocitare mediază sinteza de colagen şi determină organizarea ţesutului conjunctiv prin producerea de substanţe biologic active generând în final procesul de fibroză [5].

Sub termenul de biliopatie portală sunt grupate leziuni care apar la nivelul ductelor biliare si a veziculei biliare la pacienţii cu HTP [6, 7]. Biliopatia portală poate conduce la colangită scleroasă, mecanismul fiind declanşat de obstrucţia ductelor biliare prin compresie extrinsecă dată de colateralele largi ale venei porte la pacienţii cu ciroză, fibroză portală necirogenă şi fibroză hepatică congenitală, situaţii în care există hipertensiune portală presinusoidală.

Colangita recurentă piogenică este caracterizată prin episoade recurente de angiocolită, care se asociază în evoluţie cu obstrucţie biliară prin stricturi şi calculi pigmentari [8]. Mecanismul care conduce la iniţierea sepsisului este necunoscut. *Ascaris lumbricoides clonorchis sinensis, opisthorchis viverini*, fasciola hepatică sunt patogeni, consideraţi ca fiind implicaţi în

leziunile inițiale ale epiteliului biliar [8, 9]. Această patologie se întâlneşte mai ales în țările din Extremul Orient.

Infecția bacteriană se adaugă leziunilor biliare inițiale, iar spectrul bacterian include bacterii gram pozitive şi gram negative. Inflamația cronică este cea care duce la apariția litiazei pigmentare şi a stenozelor inflamatorii.

COLANGITA ISCHEMICĂ

Spre deosebire de parenchimul hepatic, care are dublă circulație de aport, arterială şi portală, căile biliare beneficiază doar de circulație arterială.

Ischemia căilor biliare este produsă fie de scăderea debitului în artera hepatică sau ramurile acesteia, fie de afectarea plexului capilar peribiliar [3].

Colangita ischemică a fost frecvent descrisă în transplantul hepatic. Stenoze nonanastomotice de cauză ischemică apar la 2–19% din pacienții cu allografă hepatică [10]. Mecanismul prin care apare CSS în trauma severă este tot ischemic. Hipoxia, transfuzia, inflamația şi o serie de medicamente au fost considerate responsabile [11, 12].

Prin acelaşi mecanism ischemic survin leziuni ale căilor biliare consecutiv chimioterapiei intraarteriale hepatice. Ischemia apare datorită trombozelor şi vasculitelor toxice induse de chimioterapie.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Datele oferite de examenul histopatologic în CSS se aseamănă cu cele din CSP în stadiile inițiale, însă în stadiul de scleroză constituită se înregistrează o îngroşare accentuată a peretelui biliar, care poate ajunge la grosimi de 2–3 mm. În forma primitivă, îngustarea de lumen nu este acompaniată de aceeaşi proliferare importantă a structurilor din peretele biliar. La nivel intrahepatic se remarcă prezența de manşoane inflamator-scleroase periductulare, cu precădere în spațiile porte. Existența trombilor biliari constituie practic regula şi atestă staza intrahepatică.

DIAGNOSTIC

Se stabileşte pe baza datelor clinice şi paraclinice.

DATELE CLINICE

Simptomatologia şi semnele clinice sunt aceleaşi cu cele prezentate în CSP, dar diagnosticul este relativ simplu deoarece respectivele simptome şi semne apar la un bolnav care prezintă una din condițiile menționate la capitolul etiopatogenie. O situație destul de frecvent întâlnită este cea a unui bolnav cunoscut cu antecedente biliare aflându-se într-un moment evolutiv al unei litiaze biliare multirecidivate, uneori cu derivații biliodigestive iterative, cu repetate pusee de angiocolită acută.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Şi în cazul CSS explorările imagistice includ ERCP, colangiografia transparietohepatică, CT, IRM şi colangioRM. Toate aceste explorări pun în evidență leziunile caracteristice căilor biliare – zone de stenoză mai mult sau mai puțin întinse, separate prin mici zone aparent dilatate. Alegerea metodei de explorare ca şi în cazul CSP ține de dotarea serviciului dar şi de alte câteva elemente. Astfel, ERCP dar şi colangiografia transparietohepatică creşte riscul apariției angiocolitei la pacienții care nu au încă contaminare septică a arborelui biliar sau de agravare a acesteia la cei cu angiocolită preexistentă. Avantajul ERCP-ului este reprezentat de posibilitatea efectuării de manevre terapeutice. În plus, spre deosebire de colangio-RM, aceste două tehnici imagistice au caracter invaziv. Explorările CT, IRM, colangio-RM, au marele avantaj că pot stabili diagnosticul afecțiunii care a declanşat colangita scleroasă. Spre deosebire de CSP, în CSS şi explorarea ecografică apare utilă în diagnosticarea afecțiunii primare care a condus la colangioscleroză. Desigur, sensibilitatea şi specificitatea acestei explorări este mai mică decât cea a CT şi IRM.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

În CSS evoluția poate fi influențată favorabil printr-un tratament adecvat al afecțiunii care a declanşat procesul sclerogen. Pentru rezultatul

optim, acest tratament trebuie aplicat cât mai precoce întrucât odată instalate leziunile de scleroză biliară, ele sunt ireversibile şi, mai mult, s-a constatat că acest proces fibropar odată amorsat, poate continua chiar şi în condiţiile în care factorul declanşator a fost înlăturat, evoluând ca un proces autonom [13].

Complicaţiile sunt reprezentate de infecţii cu germeni gram negativi, manifestate sub formă de sepsis şi şoc, tromboză a venei porte, pancreatite acute sau cronice, ciroză biliară şi colangiocarcinom [14–16].

TRATAMENT

Tratamentul cu viză etiopatogenică trebuie aplicat în funcţie de starea patologică declanşatoare a procesului de fibroscleroză, întrucât, în foarte multe situaţii etiopatogenice iniţial apare obstrucţia biliară şi secundar ei, litiaza căilor biliare cu angiocolite acute repetate. Tratamentul de elecţie este chirurgical şi endoscopic. Tratamentul antibiotic se alătură celui chirurgical, iar corticoterapia este indicată în suspiciunea intervenţiei unui mecanism imun.

TRATAMENT CHIRURGICAL

Obiectivul tratamentului chirurgical este reprezentat de asigurarea unei căi eficiente de drenaj a bilei şi de evacuarea calculilor din căile biliare. Masura terapeutică cea mai corectă este anastomoza bilio-digestivă. În alegerea tipului de anastomoză trebuie să se ţină seama că fiecare nouă tentativă chirurgicală eşuată este în masură să reducă considerabil şansele de restabilire ulterioară a unui flux bilio-enteric normal. În plus, procesul de colangită scleroasă intra şi extrahepatică limitează progresiv capitalul biliar utilizabil de către chirurg. Actul chirurgical tinde să asigure o comunicare bilio-digestivă compatibilă unui flux biliar normal. Deteriorarea în timp a diverselor montaje, chiar şi a celor corect executate, este evident posibilă. Fiecare nouă reintervenţie scurtează bontul biliar utilizabil, care şi aşa este precar datorită procesului sclero-inflamator. Se poate spune că derivaţia hepatico-jejunală în Y constituie cheia de boltă a intervenţiilor cu viză corectoare. De interes în astfel de situaţii este efectuarea unei anastomoze cu posibilitatăţi de „vizitare" endoscopică, în vederea unei dezobstrucţii sau protezări ulterioare.

TRATAMENT ENDOSCOPIC

Tratamentul endoscopic constă în evacuarea eventualilor calculi şi instalarea unui stent care să permită asigurarea unei căi eficiente de drenaj. Avantajul acestei metode terapeutice este caracterul minim invaziv, motiv pentru care este indicat la bolnavii taraţi care ar suporta cu dificultate o intervenţie corectoare pe cale chirurgicală.

Extragerea pe cale endoscopică a calculilor, fără ca procedura sa fie urmată de stentare este un tratament incomplet care, deşi asigură iniţial un drenaj eficient, expune bolnavul la riscul reapariţiei calculilor, a recurenţei angiocolitei şi la continuarea mecanismelor fiziopatologice ale procesului sclerofibros.

BIBLIOGRAFIE

1. Czako L, Hegykozi E, Palinkas A., Lonovics J.Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapty.World J Gastrpenterol 2006;12:1810-1812.
2. Choi E.K., Kim MH, Kim JC, Han J, Oh SI, Jeong WJ, *et al*. The longterm follow –up results after steroid treatment in patients with autimmune chronic pancreatitis.Korean J Gastroenterol 2006; 47:440-448.
3. R. Abdalian and E. J Heathcote. Sclerosing Cholangitis: A focus on secondary causes. Hepatology 2006; 44:1063-1074.
4. Farrell. DJ Hines JE, WallsAF, Kelly PJ, Bennett MK, Burt AD. Intrahepatic mast cell in chronic liver disease. Hepatology 1995; 22: 1175-1181.
5. Yamashiro M, Kouda W, Kono N, Tsuneyama K, Maysui O, Nakanuma Y. Distribution of intrahepatic mast cells in various hepatobiliary disorders.An immunohistochemical study. Virchows Arch 1998; 433: 471-479.
6. Sarin SK, Bhatia V, Makwane U. Portal biliopathy in extrahepatic portal vein obstruction. IndJGastroenterol 1992; 2: A82
7. Sarin SK, Noncirrhotic portal hypertension. In: BoschJ, Rosszman RJ, eds. Portal hypertension: Pathophysiology and Treatment.Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994:27-53.
8. Seed DJ, Park YK. Oriental infestational cholangitis. Am J Surg 1983;146:366-370.
9. Reynold WR, Brinkman, JD, Haney BD *et al*. Oriental cholangiohepatitis. Mil Med 1994;159:158.

10. FischerA, Miller CH, Ischemic-type biliary strictures in liver allografts:the Achilles heel revisited ? Hepatology 1995;21:589-591.
11. Champion HR, Jones RT, Trump BF, Decker R, Wilson S, Stega M, *et al.,* Post-traumatic hepatic dysfunction as a major etiology in post-traumatic jaundice.J Trauma 1976; 16:650-657.
12. Hartley S, Scott AJ, Spence M. Benign postoperative jaundice complicating severe trauma. NZ Med J 1977;86:174-178.
13. Burlui, Chirurgia regiunii oddiene.
14. Sperlig RM, Koch J, Sandhu JS, Cello JP. Recurrent pyogenic cholangitis in Asian immigrants to the United States: natural history and role of therapeutic ERCP. Dig Dis Sci 1997; 42: 865-871.
15. ChouS. Recurrent pyogenic cholangitis: A necropsy study.Pathology 1980; 21:415-428.
16. Choi TK, Wong J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic papillotomy in recurrent pyogenic cholangitis. Clin Gastrolenterol 1986;15:393-415.

J. TUMORILE MALIGNE ALE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

MIHNEA IONESCU, TRAIAN DUMITRAŞCU

Tumorile maligne ale căilor biliare extrahepatice sunt considerate tumori rare şi includ tumorile localizate la nivelul canalelor hepatice drept şi stâng, canalului hepatic comun şi coledocului.

INCIDENŢA

Incidenţa tumorilor de cale biliară nu este deosebit de mare. În general, sunt mai rare decât tumorile vezicii biliare, raportul tumori vezică biliară/tumori căi biliare variind între 2/1 şi chiar 9/1 în favoarea neoplasmului de vezică biliară [1, 2]. Frecvenţa tumorilor de cale biliară principală variază pe serii mari necroptice între 0,01% şi 0,46% [1, 3]. În ultimii ani incidenţa cancerului de cale biliară pare să fi crescut. Nu este clar dacă este vorba de o creştere reală a frecvenţei acestui tip de cancer sau dacă această creştere se datorează faptului că acest tip de tumori sunt mai corect diagnosticate şi recunoscute mai des, ca urmare a dezvoltării mijloacelor imagistice de diagnostic.

Majoritatea bolnavilor cu cancer de cale biliară extrahepatică au vârsta cuprinsă între 50 şi 70 de ani [1–4].

În ceea ce priveşte predominenţa la unul din sexe unele date clinice indică o incidenţă egală între femei şi bărbaţi, altele o frecvenţă mai mare la bărbaţi [1, 3].

ETIOPATOGENIE

Etiologia cancerului de cale biliară extrahepatică, ca în majoritatea neoplaziilor, rămâne neprecizată, dar au fost studiaţi câţiva factori potenţiali etiologici sau favorizanţi.

LITIAZA BILIARĂ

Spre deosebire de cancerul vezicii biliare, relaţia cancerului căilor bilare cu litiaza rămâne controversată. Deşi litiaza veziculei biliare se întâlneşte în medie la o treime din pacienţii cu neoplasm de căi biliare nu se poate afirma o corelaţie patogenică între cele două afecţiuni [1, 3, 5, 6]. Un studiu prospectiv multicentric a constatat că riscul de dezvoltare a carcinomului de căi biliare se reduce semnificativ după 10 ani la persoanele colecistectomizate faţă de cele necolecistectomizate concluzia autoriilor fiind că litiaza biliară ar putea avea un rol favorizant pentru apariţia sa [7]. În unele forme litiaza biliară este secundară obstacolului neoplazic, având caracterele litiazei „de stază” [1].

INFESTAŢIILE BILIARE PARAZITARE

Există o strânsă corelaţie între dezvoltarea colangiocarcinomului intra- sau extrahepatic şi infestaţiile biliare în Orient. Paraziţii implicaţi sunt reprezentaţi de: *Clonorchis sinensis*, *Opistorchis viverrini* sau *Opistorchis felineus*. Dat fiind incidenţa mare a cancerului de cale biliară la cei infestaţi se presupune că acest tip de paraziţi favorizează apariţia cancerului prin iritaţia cronică la nivelul epiteliului ductului biliar. Dezvoltarea cancerului este dependentă de durata infestaţiei şi de intensitatea acesteia [5].

INFECŢIILE BILIARE CU SALMONELLA

Se pare că aceste infecţii favorizează apariţia carcinomului căilor biliare prin modificarea acizilor biliari şi transformarea lor în factori cancerigeni [8].

COLITA ULCERATIVĂ

A fost menționată în asociere cu cancerul căilor biliare, cancerul fiind de 10 ori mai frecvent la bolnavii cu colită ulcerativă față de populația normală. Tumora apare în general după 10–15 ani de evoluție a bolii sau chiar mai mult. Uneori cancerul poate apare la mult timp după ce boala colonică a fost tratată prin rectocolectomie totală [2, 9, 10].

Datorită faptului că această afecțiune (colita ulcerativă), se asociază cu colangita sclerogenă primitivă în proporție de 1–4% şi că aceasta este asociată cancerului de cale biliară în proporție de 10–30%, s-a presupus că veriga etiopatogenică între cele două afecțiuni ar fi colangita sclerogenă. Riscul pacienților cu colangită sclerogenă primitivă de a dezvolta carcinom biliar este de 30 de ori mai mare decât al populației sănătoase. Carcinomul de căi biliare asociat colangitei sclerogene şi colitei ulcerative, se dezvoltă mai des pe căile biliare extrahepatice şi mai rar intrahepatic, fiind adeseori multicentric [2, 9, 10].

ANOMALIILE CONGENITALE ALE CĂILOR BILIARE

Anomaliile congenitale ale căilor biliare de tipul *chistului congenital de colecoc* prezintă un risc de malignizare care poate ajunge până la 20–28%. Factorii care ar putea favoriza dezvoltarea cancerului la bolnavii cu chist congenital de coledoc sunt reprezentați de staza biliară, inflamație, calculii autohtoni şi refluxul la bolnavii cu derivație bilio-digestivă prealabilă. Aceştia constituie factorii de iritație asupra mucoasei care în timp determină metaplazie biliară, displazie şi ulterior degenerescență malignă [11].

Cancerul dezvoltat în chistul congenital de coledoc este descoperit frecvent în stadiu avansat, fiind localizat deseori pe peretele posterior al chistului. Cancerul se poate dezvolta şi după derivația chisto-digestivă, ceea ce a dus la atitudinea radicală în cazul tratamentului chistului congenital de coledoc – rezecția chistului. În ceea ce priveşte tipul de chist cel mai frecvent malignizat, acesta corespunde tipului I şi IV din clasificarea lui Todani [12, 13].

Frecvența mare a asocierii carcinomului de cale biliară proximală cu boala Caroli (7–12%), a făcut ca aceasta să fie considerată o leziune premalignă [14].

TUMORILE BENIGNE ALE CĂILOR BILIARE

Sunt rare dar au potențial de malignizare.

Papilomul poate fi unic sau multiplu, uneori luând aspectul unei papilomatoze difuze, ce interesează atât căile biliare extra şi intrahepatice, cât şi vezica biliară. Papilomul degenerează frecvent, putând lua aspectul de carcinom infiltrativ sau invaziv. În multe cazuri, mai ales în formele difuze, s-au găsit pe piesa de exereză zone de papilom benign coexistând cu zone de carcinom, lucru ce atestă posibilitatea malignizării papilomului benign [15].

Adenomul, tumoră mai puțin frecventă decât papilomul, are un potențial mai mic de malignizare.

ALȚI FACTORI CU POTENȚIAL CANCERIGEN

Au fost considerați o serie de agenți chimici: dioxidul de thoriu (Thorotrastul), pesticide, compuşi de nitrosamine, benzidină, substanțe utilizate în industria cauciucului. De asemenea a mai fost emisă ipoteza unei relații cancer de căi biliare – consum de contraceptive sau metildopa, ipoteze ce au rămas în stadiul de supoziție. Fumatul rămâne un factor de risc controversat pentru apariția colangiocarcinomului iar consumul de alcool pare a avea efect protector [2].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Deşi aspectele histopatologice ale tumorilor maligne ale căilor biliare par a fi similare, totuşi tratamentul şi prognosticul acestor tumori este influențat în mod semnificativ de localizarea tumorii: proximal (hilar), treime medie, distal şi formele difuze.

Este frecvent folosită împărțirea în segmente propusă de Longmire [16]:

– segmentul proximal cuprinde canalul hepatic drept, canalul hepatic stâng, convergența și canalul hepatic comun
– segmentul mediu cuprinde canalul coledoc până la marginea superioară a pancreasului
– segmentul inferior cuprinde coledocul retro- și intrapancreatic până la nivelul ampulei.

Blumgart [17] împarte calea biliară principală în:

– 1/3 superioară formată din canalele hepatice drept și stâng, convergența și canalul hepatic comun,
– 1/3 medie de la joncțiunea cisticului cu canalul hepatic la marginea superioară a duodenului,
– 1/3 inferioară, reprezentată de coledocul retroduodenal și pancreatic până la papilă.

Bismuth [18] consideră ca localizare proximală, localizarea în canalele hepatice drept și stâng, convergență și canalul hepatic comun, dar subîmparte 1/3 superioară în două sectoare: superior – reprezentat de cele două canale și sectorul inferior reprezentat de convergență și hepaticul comun până deasupra convergenței cistico-hepatice.

Setlacec și Ionescu [1] propun următoarea clasificare a cancerului căilor biliare extra-hepatice:

– neoplasmul proximal cuprinde tumorile localizate la nivelul canalelor hepatice drept și stâng și convergenței
– neoplasmul cu localizare medie cuprinde tumorile localizate sub convergență până la nivel retroduodenal
– neoplasmul distal cuprinde tumorile localizate în segmentele retroduodenal și pancreatic.

La rândul lor neoplasmele proximale (denumite și tumori Klatskin sau colangiocarcinoame centrale) sunt împărțite de Bismuth și Corlette [19] în mai multe tipuri cu importanță terapeutică. Există astfel 4 tipuri de tumori Klatskin (fig. 52.19):

– tipul I: tumoră limitată la canalul hepatic comun, invadează convergența, fără a o obstrua
– tipul II: tumora invadează convergența obstruând-o
– tipul III subîmpărțit în:
  • tipul III A: tumora obstruează convergența și canalul hepatic drept
  • tipul III B: tumora obstruează convergența și canalul hepatic stâng
– tipul IV: tumora obstruează convergența și ambele canale hepatice

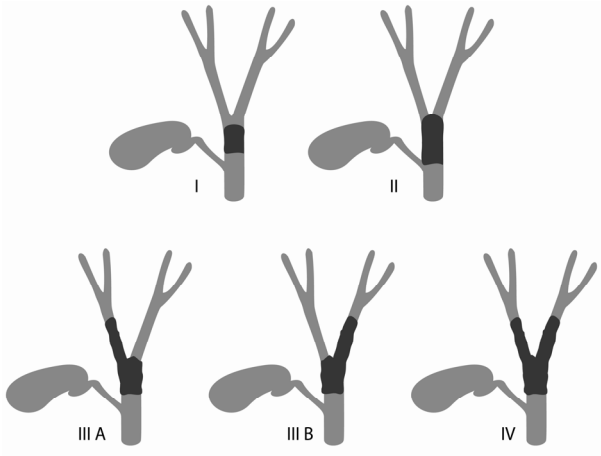


Figura 52.19. Clasificarea Bismuth-Corlette.

În ordinea frecvenței majoritatea tumorilor sunt localizate la nivel proximal (peste 50%), urmează apoi localizarea distală și apoi cea medie. Formele difuze sunt semnalate în mai puțin de 10% din cazuri [1, 3, 16, 20].

MACROSCOPIC

Se descriu forme infiltrative (sclerozante), nodulare și papilare (vegetante, polipoidale).

Tumorile Klatskin au de obicei un aspect infiltrativ, sclerozant. Ele pot realiza îngroșări inelare ale peretelui ductului biliar, pe o lungime variabilă. Limitele tumorii sunt greu de recunoscut macroscopic datorită infiltrației submucoasei, frecvent întâlnită în aceste tumori. De multe ori, datorită extensiei în afara peretelui ductului biliar și extensiei în peretele ductal, macroscopic se evidențiază o infiltrație difuză a pediculului, infiltrație care se dovedește a fi sau nu invazivă în structurile vasculare din pedicul hepatic numai după disecția ductelor biliare.

Tumorile din treimea medie sunt de obicei forme nodulare, care sunt leziuni circumscrise, bine delimitate, de consistență dură, cu un

diametru sub 2 cm, care se proiectează în lumenul canalului biliar şi se extind prin peretele ductal (fig. 52.20).

Tumorile distale sunt mai frecvent forme papilare, friabile, cu dezvoltare intralumenală.

În ansamblu, formele infiltrative sunt cele mai frecvente. În afara formelor extensive sau difuze, se pot recunoaşte şi forme foarte limitate, cu aspect de îngroşare a pertelui ductal sau de constricţie inelară, greu de recunoscut prin palpare [1, 2].

Figura 52.20. Adenocarcinom cale biliară treime medie (piesă de rezecţie a căii biliare).

MICROSCOPIC

Predomină adenocarcinomul (aproximativ 90% din cazuri). Formele de adenocarcinom bine diferenţiat sunt mai rare, forma moderat diferenţiată şi forma nediferenţiată fiind frecvente, lucru ce explică în parte rezultatele terapeutice nefavorabile [1, 2, 4]. Carcinomul mucoepidermoid, carcinomul scuamos şi adenoacantomul sunt forme rare. Carcinomul scuamos apare frecvent în chisturile de coledoc. Ca şi alte carcinoame, cu alte localizări, carcinomul de cale biliară poate secreta mucus în cantitate abundentă. Formele secretante se găsesc şi în formele infiltrative şi în cele papilare.

Carcinomul sclerogen, forma descrisă de Altemeier, este caracterizat prin abundenţa de ţesut scleros, în care carcinomul se prezintă ca nişte insule, având caracter bine diferenţiat, caracteristica acestei forme fiind invazia locală [21].

Forme histologice de tumori maligne, ca sarcom, leiomiosarcom, rabdomiosarcom, melanom, limfom, carcinoid sunt excepţii [1, 2, 22–24].

Studii recente au demonstrat o activitate secretorie endocrină şi neuroendocrină a carcinoamelor căii biliare extrahepatice. Pe baza diferenţelor secretorii, Hsu şi colab. [25] au clasificat carcinoamele căii biliare extrahepatice în:

- adenocarcinom pur
- adenocarcinom cu rare celule neuroendocrine
- carcinoame mixte: exocrin şi endocrin
- carcinom pur neuroendocrin
- carcinom predominant endocrin cu celule exocrine ocazionale.

Această clasificare are o importanţă prognostică, datorită faptului că s-a constatat că în cazul carcinoamelor pur endocrine sau predominent endocrine supravieţuirea la distanţă este mai mică.

EVOLUŢIA LOCALĂ ŞI LA DISTANŢĂ A PROCESULUI NEOPLAZIC

Cancerele de căi biliare au fost considerate clasic tumori mici cu dezvoltare lentă, predominent locală.

Extensia neoplasmului de căi biliare se poate face pe mai multe căi:

1. *Calea biliară*, fie către canalele hepatice, fie distal, fie în ambele direcţii, ceea ce face dificilă localizarea primară. În general au tendinţă de extensie de-a lungul căii biliare. Difuziunea în calea biliară se face pe calea submucoasei, iar în formele papilare prin însămânţarea la distanţă de-a lungul canalelor biliare [20].

Formele infiltrative şi nodulare au o capacitate mare de extensie extracanalară, extensie ce este foarte severă în cazul formelor schiroase, cu invazia rapidă a elementelor vasculare din pedicul şi a ţesutului hepatic.

2. *Calea limfatică*. Extensia procesului malign pe cale limfatică, se face în mai multe direcţii în raport cu localizarea tumorii. Limfaticele segmentului proximal superior pătrund direct în ficat la nivelul hilului. Limfaticele segmentului mediu şi inferior se îndreaptă spre ganglionii pediculului hepatic, ai arterei hepatice comune şi ganglionii

celiaci, în final putând invada şi ganglionii pancreatico-duodenali şi ai arterei mezenterice superioare. Frecvenţa invaziei ganglionare este cuprinsă între 15–30% [1, 2, 26].

3. *Calea perineurală*. Invazia perineurală este destul de frecventă şi poate explica durerea continuă.

4. *Metastazele hepatice* nu sunt foarte frecvente, ceea ce se explică în parte prin absenţa conexiunilor sistem venos-vena portă. Invazia venelor proprii ale căilor biliare şi pătrunderea procesului neoplazic pe această cale direct în ficat este mai frecventă, mai ales în formele proximale şi se asociază cu difuziunea procesului malign de-a lungul canalelor biliare intrahepatice [3].

5. *Metastazele peritoneale* sunt rare.

STADIALIZARE

Stadializarea TNM (UICC) este cea mai frecvent utilizată.

Tx – tumora primară nu poate fi localizată
To – tumora primară nu este evidentă
Tis – carcinom *in situ*
T1 – tumora invadează mucoasa sau stratul muscular
  T1a – tumora invadează mucoasa
  T1b – tumora invadează stratul muscular
T2 – Tumora invadează ţesutul conjunctiv perimuscular
T3 – Tumora invadează organe adiacente: ficat, pancreas, duoden, vezică biliară, colon, stomac

Nx – metastazele ganglionare nu pot fi evaluate
N0 – fără metastaze ganglionare
N1 – metastaze ganglionare în ganglionul cistic, ganglioni pericoledocieni, ganglioni hilari, ligament hepatoduodenal
N2 – metastaze în ganglionii peripancreatici, periduodenali, periportali, celiaci, mezenterici superiori

Mx – metastazele la distanţă nu pot fi evaluate
M0 – fără metastaze la distanţă
M1 – metastaze la distanţă prezente

Stadializarea are următoarele indicative:

Stadiul0: TisNo Mo
Stadiul I: T1NoMo
Stadiul II: T2NoMo
Stadiul III:T1N1/N2Mo sau T2N1/N2Mo
Stadiul IV A: T3 orice NMo
Stadiul IV B: orice T oriceN M1.

Această stadializare, foarte riguroasă de altfel, este greu de făcut preoperator şi de obicei este folosită postoperator, pentru a încadra tumora în stadiul respectiv.

SIMPTOMATOLOGIE

Neoplasmul de cale biliară extrahepatică are o simptomatologie clinică care se încadrează în general în sindromul de icter colestatic progresiv, caracteristic neoplaziilor maligne (biliare, pancreatice), dar cu unele particularităţi şi variante funcţie de localizarea tumorii.

Clinica neoplasmului de cale biliară extrahepatică poate fi împărţită într-o perioadă preicterică şi o perioada icterică.

PERIOADA PREICTERICĂ

Este de scurtă durată şi nu este caracteristică, manifestările clinice putând fi reprezentate de: balonări postprandiale, disconfort digestiv, anorexie, greaţă, astenie şi pierdere ponderală. Progresiv poate să apară jena la nivelul hipocondrului drept, persistentă, care creşte în intensitate în timp, fiind percepută de bolnav ca o senzaţie de greutate, de distensie. Aceasta se poate datora dilataţiei progresive a căilor biliare intrahepatice. Mai rar apare durerea reală, care poate precede cu luni de zile apariţia icterului, îmbrăcând diverse forme şi intensităţi variabile. Durerea se datorează extensiei extracanaliculare şi îndeosebi invaziei neurale. În general, perioada preicterică este mai scurtă în cazul neoplasmelor proximale, dilataţia căilor biliare intrahepatice constituindu-se mai rapid. Pruritul, în perioada preicterică apare rar. Urina poate fi hipercromă sau intermitent hipercromă.

În perioada preicterică diagnosticul poate fi orientat spre sindrom de colestază, posibil tumoră de cale biliară, prin evidențierea enzimelor de colestază (fosfataza alcalină, gamaglutamiltranspeptidaza), care sunt constant crescute.

Perioada preicterică are o durată medie de câteva săptămâni până la două luni, dar uneori poate fi şi mai lungă. Astfel, carcinomul sclerogen, se caracterizează printr-o perioadă preicterică excesiv de lungă, care uneori poate dura luni de zile. Carcinomul papilar, are de asemenea o perioadă preicterică îndelungată, sugerând uneori evoluția de la tumoră benignă la tumoră malignă.

Simptomatologia puțin sugestivă pentru această perioadă, este explicația faptului că în această fază, diagnosticul de tumoră de cale biliară extrahepatică este o raritate. Doar 2,6% din pacienții cu neoplasm de cale biliară extrahepatică au fost diagnosticați şi operați în perioada preicterică, în statistica lui Setlacec şi Ionescu [1].

PERIOADA ICTERICĂ

Icterul se instalează după o perioadă de suferință necaracteristică şi în majoritatea cazurilor are evoluție progresivă. Este însoțit constant de agravarea fenomenelor generale: inapetență, astenie, pierdere ponderală.

Icterul cu caracter tumoral (evoluție progresivă, indolor, apiretic), este cea mai frecventă formă prin care se manifestă tumorile de cale biliară. Rareori, icterul apare după o colică biliară, simulând icterul „litiazic" (mai frecvent în localizările medii şi distale şi în formele papilare).

Caracterul ondulant al icterului în unele cazuri poate fi explicat prin caracterul leziunii:

- tumori cu evoluție lentă, care nu dau obstrucție completă şi la care se adaugă fenomene inflamatorii, ce pot fi trecătoare sau repetitive;
- tumori cu evoluție lentă la care obstrucția nu este completă, fiind completată de noroiul biliar sau calculii biliari de stază, ce uneori se pot elimina spontan;
- tumori papilare, care evoluează lent şi determină obstrucții intermitente, datorită procesului inflamator şi posibil dezobstrucții, prin necroze tumorale.

Starea subfebrilă, febrilă şi uneori frisoanele intermitente, însoțesc icterul, fiind expresia colangitei de diverse forme: cronică sau acută intermitentă. În general se consideră că formele de colangită sunt mai rare în obstacolele proximale şi mai frecvente în obstacolele distale.

Durerea intensă este rară şi apare în formele depăşite chirurgical. În general, durerea apare sub forma unei jene dureroase profunde în hipocondrul drept, supărătoare mai mult prin persistență. Ea se intensifică concomitent cu extensia extraductală a tumorii şi invazia neurală de la nivelul ligamentului hepatoduodenal.

Colica biliară este rară şi uneori poate fi datorată unei litiaze colecistice concomitente, litiazei dezvoltate proximal de obstacol.

Pruritul în condițiile unui icter îndelungat, poate fi deosebit de supărător şi intens.

Hemoragia digestivă superioară este rară, manifestându-se uneori prin hemobilie. Este cazul formelor tumorale papilare, ce pot sângera frecvent. Sângerarea nu se exteriorizează întotdeauna, putând fi blocată supratumoral sau în colecist.

EXAMENUL CLINIC

Examenul clinic relevă semnele obstrucției biliare: icter scleroegumentar, scaune acolice, urini hipercrome, leziuni de grataj. Hepatomegalia nu este obligatoriu prezentă însă în icterele cu evoluție îndelungată, hepatomegalia este constant prezentă. Dar, hepatomegalia asociată icterului, cu caractere de icter mecanic, nu sugerează localizarea obstacolului. În localizările tumorale distal de abuşarea cisticului se poate palpa uneori vezicula biliară destinsă (semnul Courvoisier-Terrier). Localizarea obstacolului este mai degrabă sugerată de absența distensiei veziculei biliare, vezica biliară goală fiind caracteristică localizării proximale a obstacolului. Nepalparea unei vezici biliare destinse nu poate fi considerată „semn" patognomonic pentru diagnosticul de obstacol proximal, pentru că în prezența unei hepatomegalii voluminoase, o vezica biliară destinsă, dar fără dimensiuni impresionante, poate fi cu uşurință mascată de hepatomegalie.

DIAGNOSTIC ŞI METODE DE INVESTIGAȚIE

1. EXPLORĂRI BIOUMORALE

În perioada preicterică, simptomatologia conduce mai mult spre explorarea tubului digestiv, frecvent cu suspiciunea de gastrită sau neoplasm gastric şi mai rar este luată în considerare o suferință biliară, cel mai adesea gândindu-ne la o colecistopatie litiazică sau alitiazică.

În această fază obstacolul biliar este un obstacol incomplet. Orice jenă în drenajul biliar, chiar dacă obstacolul pe calea biliară este minim, este urmată de creşterea nivelului sanguin al enzimelor de colestază: fosfataza alcalină, gamaglutamiltransferaza, leucinaminopeptidaza. Acest lucru are o valoare deosebită, orientând diagnosticul spre un sindrom de colestază. Dacă obstrucția biliară nu este strânsă, sau dacă teritoriul biliar nedrenat nu depăşeşte mai mult de 70% din ficat, atunci bilirubinemia nu creşte, sau este discret crescută pe seama bilirubinei directe.

În perioada icterică, probele biologice de colestază sunt constant crescute. În general, nivelul mediu de bilirubinemie şi enzime de colestază, la bolnavii cu icter neoplazic, este mai mare decât la cei cu icter litiazic. Este de remarcat că uneori sunt pozitive şi probele de citoliză.

Modificările probelor de coagulare, exprimate prin prelungirea timpului de protrombină şi scăderea albuminelor serice, sunt explicate de fiziopatologia icterului mecanic, indiferent de etiologie.

Anemia este frecventă, ea fiind explicată de tulburările de nutriție şi în acelaşi timp de pierderile de sânge la nivelul tumorii, chiar dacă nu sunt semne clinice de hemoragie digestivă.

Leucocitoza poate fi prezentă la bolnavii cu fenomene de colangită, dar simptomatologia clinică de colangită cu leucocite normale este frecvent întâlnită.

Markerii tumorali. Nivelul seric al antigenului carcinoembrionar, la bolnavii cu colangio-carcinom are o valoare diagnostică limitată. Asocierea cu determinarea CA 19-9 seric poate mării acuratețea diagnostică până la 86% în cazul colangiocarcinomului dezvoltat la pacienții cu colangită sclerogenă primitivă [27, 28].

2. EXPLORĂRILE IMAGISTICE (ecografia, computer tomografia, rezonanța magnetică)

Creşterea enzimelor de colestază ar trebui în mod automat să conducă la efectuarea ecografiei hepatice care poate evidenția dilatația căilor biliare intrahepatice în ambii lobi sau dilatația localizată de căi biliare într-un teritoriu hepatic, funcție de localizarea obstacolului. Dilatația de căi biliare poate să nu fie evidențiată în două situații:

- stenoza este foarte largă şi nu determină suficientă presiune în teritoriul biliar suprastenotic, pentru a se dilata căile biliare intrahepatice
- căile biliare intrahepatice nu se dilată în condițiile unui parenchim hepatic modificat structural (ciroză hepatică, fibroză hepatică).

Evidențierea ecografică a dilatației căilor biliare intra- şi/sau extrahepatice atrage folosirea altor metode imagistice invazive sau neinvazive, în vederea stabilirii diagnosticului, după cum se va vedea ulterior.

Ecografia

A dobândit mare credibilitate şi fiabilitate. Este neinvazivă, nedureroasă, economică şi suficient de fidelă, fiind considerată prima metodă de explorare imagistică în icterul colestatic. Ecografia permite vizualizarea dilatației căilor biliare intra- şi/sau extrahepatice până la nivelul obstacolului. În condițiile unor căi biliare nedilatate, situații întâlnite în obstacolul recent instalat, obstacol incomplet, modificări de parenchim hepatic sau colangită sclerogenă intrahepatică, ecografia ne este de mai puțin folos. Situațiile menționate sunt excepții, astfel încât ecografia îşi menține poziția de prim mijloc de investigație imagistică în icterul colestatic.

Dilatația căilor biliare este corect diagnosticată în 94% din cazuri, când bilirubina este în jur de 10 mg%, iar în icterele severe diagnosticul este de 100%. Prin delimitarea nivelului la care este

întreruptă dilatația căilor biliare, ecografia are şi capacitatea de a localiza extremitatea cranială a obstacolului. Nivelul obstacolului poate fi specificat de ecografie în 70% din cazuri [29, 30].

În ceea ce priveşte extensia procesului tumoral în pedicul, respectiv invazia vasculară, ecografia cu semnal Doppler, poate aprecia invazia tumorală vasculară cu destulă fidelitate, rezultate exacte obținându-se în aproape 91% din cazuri [30, 31]. De asemenea, ecografia are meritul de a diagnostica prezența adenopatiilor tumorale în zona pediculului hepatic, regiunii celiace, retropancreatic, interaortico-ocav sau la nivelul arterei mezenterice superioare. Metastazele hepatice pot fi decelate dacă depăşesc în diametru 1cm.

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată are valoare aproximativ egală cu ecografia în ceea ce priveşte determinarea dilatației căilor biliare supraiacente, nivelul obstacolului, metastazele hepatice [32]. Mai puțin economică, are dezavantajul de a nu fi repetabilă în aceleaşi condiții ca ecografia. Are însă avantajul de a aprecia mai corect extensia tumorală în pedicului hepatic şi structurile de vecinătate. Astfel, invazia vasculară poate fi detectată cu multă fidelitate de CT spiral. Tumorile de la bifurcația canalelor hepatice pot fi identificate în proporție de 90% din cazuri, dar alte localizări nu beneficiază de aceeaşi acuratețe de diagnostic [32, 33].

Dilatația supraiacentă obstacolului tumoral este evidentă prin ambele mijloace imagistice la 95% din bolnavi. Nivelul obstacolului este mai frecvent precizat prin TC (96%), decât prin ecografie (75%) [33].

Colangiografia endoscopică retrogradă

Colangiografia endoscopică retrogradă (ERCP) a fost considerată ca principal examen, pentru diagnosticul neoplasmului de cale biliară extra-hepatică. Riscurile există (favorizează apariția colangitei, bacteriemiei, pancreatitei acute), dar beneficiile examenului sunt mari, în ceea ce priveşte diagnosticul de obstacol şi nivelul lui. Insuficiența examenului constă în faptul că nu întotdeauna clarifică nivelul superior al obstacolului, ceea ce are importanță mare în neoplasmele de cale biliară proximală.

În cazul unor stenoze incomplete, substanța de contrast depăşeşte stenoza, reuşindu-se evidențierea nivelului superior al obstacolului.

Primul timp al metodei, endoscopia, este important, permițând înlăturarea diagnosticului de ampulom, tumoră duodenală, cancer cefalo-pancreatic (prin evidențierea deformării şi infiltrației peretelui duodenal), leziune benignă oddiană.

Al doilea timp al metodei, coloangiografia retrogradă, evidențiază stenoza totală sau incompletă, neregulată, cu întindere variabilă a căii biliare principale. Dacă stenoza este incompletă, atunci se poate evidenția segmentul biliar suprastenotic, putându-se aprecia nivelul superior al obstacolului. Diagnosticul de obstacol tumoral neoplazic poate fi uneori dificil de pus, uneori colangita sclerogenă segmentară având un aspect radiologic asemănător. În general, colangita sclerogenă se prezintă ca un defileu neregulat pe întindere mare, procesul extinzându-se şi intrahepatic. Colangita difuză, se prezintă radiologic, ca un traiect neregulat cu aspect de mătănii.

Colangiografia transparietohepatică

În condițiile neevidențierii nivelului superior al obstacolului prin ERCP, se impune efectuarea unei **colangiografii transparietohepatice**.

Transparietocolangiografia (fig. 52.21), este de preferință executată sub ecografie sau examen TC, pentru a se vizualiza căile biliare intrahepatice dilatate, puncția făcându-se ghidat şi a se evita o puncție oarbă inutilă. Această metodă evidențiază nivelul obstacolului şi nivelul extinderii spre căile biliare intrahepatice, completând astfel datele obținute prin ERCP. Extensia leziunii pe căile biliare intrahepatice în tumorile Klatskin poate fi semn de inoperabilitate – extensia bilaterală, dincolo de a doua bifurcație a ductelor biliare [34].

Colangioscopia transparietohepatică

Metodă efectuată cu ajutorul stenturilor de drenaj transparietohepatice, aceasta este foarte utilă în aprecierea extensiei proximale a tumorii, mai ales a invaziei superficiale în submucoasă şi mucoasă, cât şi în decelarea leziunilor multiple [34].

Colangiografia prin rezonanță magnetică (RM)

Permite vizualizarea directă a tractului biliar şi pancreatic, în mod similar colangiografiei cu contrast, dar este neinvazivă, comparativ cu transparietocolangiografia sau colangiografia retrogradă (fig. 52.22).

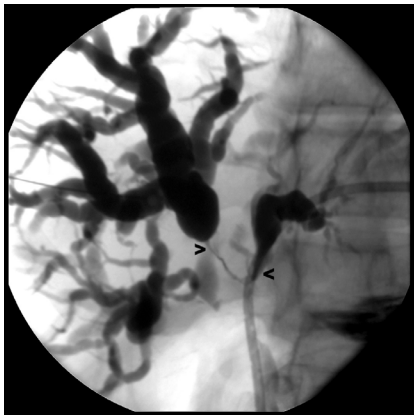


Figura 52.21. Colangiografie percutanată lob drept cu pasaj filiform al substanței de contrast la nivelul canalului hepatic drept. Stenoză de bifurcație biliară prin tumoră malignă – capete de săgeată. Drenaj internalizat al căilor biliare stângi (din iconografia Clinicii de Radiologie şi Imagistică, Institutul Clinic Fundeni).

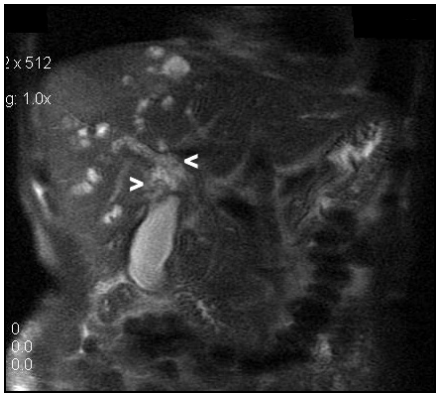


Figura 52.22. Examen IRM – leziune tumorală hilară (marcată de săgeți) cu invazie de bifurcație biliară. Multiple leziuni chistice intraparenchimatoase, ce par să comunice cu căile biliare – Boala Caroli (din iconografia Clinicii de Radiologie şi Imagistică, Institutul Clinic Fundeni).

Colangiografia RM poate diagnostica prezența obstrucției biliare în 91–100% din cazuri şi poate determina nivelul obstrucției biliare în 85–100% din cazuri. Colangiografia RM are astfel potențialul de a înlocui tehnicile tradiționale de vizualizare a sistemului bilio-pancreatic. Avantajele colangiografiei RM în raport cu colangiografia endoscopică retrogradă şi transparietocolangiografia sunt numeroase [35–37]:

- metoda este neinvazivă; nu necesită sedarea pacientului
- poate fi efectuată în prezența modificărilor anatomice (stenoza duodenală, derivații hepatico-jejunale)
- permite vizualizarea căilor biliare atât proximal, cât şi distal de obstrucție
- vizualizează căile biliare intrahepatice mai bine decât colangiografia retrogradă, mai ales în caz de obstacol complet sau incomplet de grad înalt
- complicațiile septice (colangita) sunt evitate
- posibilitatea reconstrucției tridimensionale a imaginii reprezintă un avantaj al RM, permițând vizualizarea completă a caracteristicilor anatomice ale arborelui biliar.

Angiografia şi portografia (portografia transparietohepatică)

Nu urmăresc confirmarea sau infirmarea diagnosticului de tumoră, ci precizarea rezecabilității sau nu a tumorii, prin aprecierea invaziei vasculare şi uneori sunt utile, putând descoperi diverse anomalii vasculare.

Angiografia clasică este actualmente înlocuită de angiografia RM, care este o metodă neinvazivă şi se pare cu mai mare acuratețe de diagnostic în ceea ce priveşte invazia vasculară.

3. DIAGNOSTICUL HISTOLOGIC PREOPERATOR

Se poate face prin două metode: citologia prin periaj şi biopsia intraductală efectuate fie prin colangiopancreatografie endoscopică retrogradă fie prin colangioscopie transparietohepatică. Rezultate încurajatoare în ceea ce priveşte diagnosticul histologic s-au obtinut şi prin citologia recoltată prin puncție cu ac fin, puncție ghidată ecoendoscopic [38].

4. LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICĂ

Poate preveni laparotomiile inutile în unele cazuri.

5. LAPAROTOMIA

Se impune în majoritatea cazurilor, pentru că numai aceasta poate preciza cu certitudine rezecabilitatea sau nerezecabilitatea leziunii.

Laparotomia, ca metodă exploratorie, trebuie să precizeze:

- diagnosticul de obstacol tumoral, nivelul şi extensia tumorii, dacă acestea nu au fost clarificate preoperator
- diagnosticul naturii tumorii
- diagnosticul de obstacol tumoral, nivelul şi extensia tumorii, chiar dacă au fost precizate preoperator, impunându-se confirmarea şi analiza unor date în plus.

Colecistul gol/destins este primul element care atrage atenţia şi orientează diagnosticul spre un posibil obstacol proximal sau distal.

Pentru clarificarea diagnosticului atunci când tumora nu se palpează şi nici explorările imagistice preoperarorii nu stabilesc cu certitudine nivelul obstacolului, se poate recurge la următoarele soluţii:

- colangiografia intraoperatorie.
- coledocoscopia
- coledocotomia şi cateterizarea antero- şi retrogradă.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului în tumorile maligne ale căilor biliare extrahepatice sunt reprezentate de rezecţia leziunii (atunci când acest lucru este posibil) şi dezobstrucţia biliară. Singurul tratament cu potenţial curativ rămâne exereza chirurgicală a tumorii.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Cu excepţia bolnavilor fără indicaţie operatorie (metastaze viscerale, longevivi cu colangită supurată, cu insuficienţă hepatică sau/şi renală, boli grave asociate, invazie locală avansată), soluţia terapeutică este intervenţia chirurgicală.

În general, la bolnavul care nu are contraindicaţii de ordin general sau local, bine documentate prin explorările imagistice preoperatorii, actul operator trebuie să urmărească rezecţia tumorii, ceea ce impune o intervenţie de mare amploare şi riscuri.

Funcţie de localizarea tumorii (treime proximală, medie, distală) tipul de intervenţie chirurgicală este diferit.

Tumorile căilor biliare proximale

De cele mai multe ori neoplasmul proximal de cale biliară extrahepatică este un neoplasm cu invazie locală, invazia interesând planul vascular, arterial sau venos, sau extensia pe canalele hepatice depăşind a doua bifurcaţie la nivelul unui canal sau uneori bilateral.

Tipul de intervenţie chirurgicală variază funcţie de tipul lezional (clasificarea Bismuth-Corlette) procedeele chirurgicale presupunând rezecţia căii biliare asociată sau nu cu rezecţie hepatică. În toate cazurile însă, indiferent de tipul lezional, limfadenectomia loco-regională (pedicul hepatic, artera hepatică comună, retroduodeno-pancreatic) şi rezecţia lobului caudat sunt considerate obligatorii.

Autorii japonezi consideră că în cadrul rezecţiei de cale biliară, fie că este vorba de o rezecţie locală, fie că este vorba de rezecţie de cale biliară în bloc cu hepatectomie, este obligatorie rezecţia de lob caudat. Acest lucru se datorează conexiunilor frecvente vasculare şi biliare pe care lobul caudat le are cu trunchiul biliar şi vena portă. În special între ramul stâng al canalului hepatic şi lobul caudat sunt conexiuni biliare, astfel încât toţi autorii japonezi consideră obligatorie rezecţia de caudat asociată hepatectomiei [34, 39–41].

Chirurgii europeni şi americani au acceptat mai greu rezecţia lobului caudat, ca pe un gest de rutină [42]. Nerezecarea lobului caudat este răspunzătoare de recidiva frecventă şi de supravieţuirile mai mici ale seriilor de bolnavi operaţi în Europa şi America, comparativ cu Japonia [40].

Actualmente criteriile de nerezecabilitate în tumorile Klatskin se prezintă astfel:

- invazia canalelor hepatice bilateral, dincolo de a doua bifurcaţie;
- invazia bilaterală a ramurilor portale sau arteriale lobare;
- invazia canalului biliar de o parte, deasupra celei de-a doua bifurcaţii şi invazia vasculară de partea opusă (arterială sau portală).

Desigur ca nici aceste criterii de nerezecabilitate nu pot fi considerate absolute. Astfel invazia ductelor biliare dincolo de a doua bifurcaţie, sau invazia întregului pedicul vascular a putut fi depăşită prin hepatectomie totală şi transplant hepatic ortotopic [41, 42]. Rezultatele transplantului hepatic în tumorile Klatskin rămân însă controversate.

Rezecţia este considerată radicală dacă examenul piesei de exereză nu evidenţiază ţesut microscopic tumoral la nivelul marginilor de rezecţie (R0). Dacă este identificată invazie microscopică la una din extremităţile piesei de rezecţie atunci rezecţia este socotită paleativă fiind inclusă în categoria R1. Dacă însă constatăm macroscopic la finalul rezecţiei ţesut tumoral restant, atunci rezecţia intră în categoria R2, şansele de supravieţuire în timp fiind foarte limitate, practic aceeaşi supravieţuire cu pacienţii cu tumoră nerezecată.

Procentul de rezecţii curative depinde foarte mult de limitarea sau nu a rezecţiei numai la calea biliară, mai ales atunci când tumora se extinde pe canalul hepatic drept, care este mult mai scurt, neavând de multe ori posibilitatea unei rezecţii a canalului biliar proximal de tumoră la cel puţin 1 cm în perete macroscopic sănătos. Această limită de 1–1,5 cm se datorează faptului că diseminarea submucoasă a tumorii este foarte frecventă. Obligatoriu segmentele de cale biliară restantă trebuie verificate prin examen histologic extemporaneu, prezenţa invaziei microscopice impunând recupa sau dacă nu este posibil asocierea hepatectomiei de partea invadată. Aceste deziderate ale rezecţiei locale sunt relativ uşor de realizat pentru tumorile tip I şi II din clasificarea lui Bismuth. Tumorile de tipul IIIB, la care extensia este predominant pe canalul hepatic stâng, pot fi rezecate în general prin această metodă, lungimea canalului facând adeseori posibilă, rezecţia în limite oncologice.

Rezecţia locală este mai greu de realizat în cazul tumorilor IIIA şi IV, lungimea canalului hepatic drept (mult mai scurt decât cel stâng), făcând uneori imposibilă rezecţia căii biliare în limite curative. De multe ori extensia tumorii pe canalele hepatice, pentru ca rezecţia să fie curativă, presupune secţionarea canalelor biliare (unilateral sau bilateral), dincolo de bifurcaţia a doua, pe tranşa de secţiune evidenţiindu-se orificiile mai multor canale biliare segmentare secţionate (deseori 3–5), care trebuiesc implantate separat în ansa jejunală.

Dacă extensia tumorală depăşeşte cea de-a doua bifurcaţie doar la nivelul unui canal, atunci rezecţia de cale biliară se asociază cu hepatectomia de partea invadată.

Dacă tumora prezintă invazie vasculară, invadând una dintre ramurile lobare ale venei porte, chiar în absenţa extensiei biliare de aceeaşi parte, hepatectomia de partea invadată se impune. Hepatectomia asociată rezecţiei de cale biliară este de regulă o hepatectomie reglată dreaptă sau stângă, funcţie de extensia tumorii. Uneori dacă se consideră că tumora invadează şi segmentul IV, fapt întâlnit în multe din cazuri, atunci hepatectomia dreaptă devine prin exereza şi a segmentului IV, o trisegmentectomie dreaptă (hepatectomie dreaptă extinsă).

Tumorile treimii medii

Tratamentul chirurgical cu viză curativă presupune rezecţia căii biliare principale cu verificarea histopatologică a marginilor de rezecţie şi refacerea continuităţii biliodigestive prin ascensionarea unei anse jejunale pe un montaj în Y tip Roux. Nu de puţine ori însă pentru atingerea dezideratului radicalităţii este necesară practicarea duodenopancreatectomiei cefalice.

Duodenopancreatectomia cefalică în tratamentul tumorilor căilor biliare din treimea medie este justificată pe de-o parte de atingerea dezideratului de rezecţie radicală (R0) cât şi de ridicarea grupelor ganglionare retrocefalopancreatice.

Tumorile coledocului distal

Intervenţia chirurgicală de elecţie, cu viză curativă, este reprezentată de duodenopancreatectomia cefalică cu sau fără prezervare de pilor.

TRATAMENT PALEATIV

Tratamentul paleativ în cazul tumorilor de cale biliară presupune decompresiunea biliară, reuşindu-se astfel rezolvarea icterului colestatic. Pentru remisia icterului este suficient să fie drenat eficient numai 1/3 din teritoriul hepatic.

Tumorile căilor biliare proximale

În cazul tumorilor proximale inoperabile, drenajul unui singur lob hepatic, mai ales a lobului drept, ar fi suficient pentru rezolvarea icterului, chiar în cazul unei necomunicări între cele două teritorii biliare.

Există însă posibilitatea dezvoltării supurației în teritoriul nedrenat, ca urmare a dezvoltării colangitei în teritoriul respectiv. În general bolnavii cu drenaj incomplet al arborelui biliar intrahepatic, decedează mai des prin colangită acută şi complicațiile ei, decât prin evoluția bolii neoplazice.

Metodele de decompresiune biliară, pot fi:

- metode nonchirurgicale invazive:
  - drenajul transparietohepatic, de tipul drenajului extern, sau intern după forajul tumoral
  - forajul transtumoral endoscopic (fig. 52.23).
- metode chirurgicale
  - forajul transtumoral urmat de drenaj extern sau intern (tub pierdut)
  - drenaj extern transhepatic.

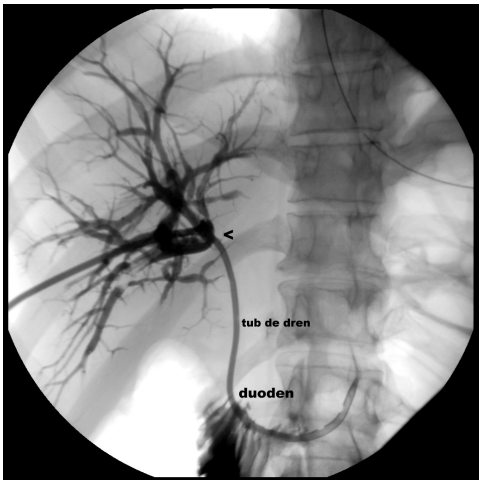


Figura 52.23. Drenaj trasparietohepatic internalizat în duoden pentru tumoră Klatskin stadiul IV (din iconografia Clinicii de Radiologie şi Imagistică, Institutul Clinic Fundeni).

Tumorile căilor bilare din treimea medie

Metodele de paleație a icterului pot fi chirurgicale (derivație bilio-digestivă în amonte de obstacol sau foraj transtumoral) sau endoscopice (montare de stent transtumoral).

Tumorile coledocului distal

Metodele de paliație a icterului pot fi chirurgicale (derivații bilio-digestive de tip colecisto-gastroanastomoză, colecisto-duodenoanastomoză, colecisto-jejunoanastomoză, coledoco-duodenoanastomoză, hepatico-jejunoanastomoză) sau endoscopice (montare de stent). Dintre metodele chirurgicale paleative cel mai frecvent utilizate sunt anastomozele coledoco-duodenale iar în cazul tumorilor mari ce invadează şi duodenul hepatico-jejunoanastomoza este preferată (asociată gastro-eneroanastomozei pentru rezolvarea stenozei digestive).

TRATAMENT ADJUVANT

Chimioterapia

Cancerul de cale biliară este mult mai puțin sensibil la chimioterapie, decât orice alt cancer al tractului gastrointestinal. Chimioterapia poate fi practicată sub forma chimioterapiei sistemice sau sub forma chimioterapiei locale intraarteriale, folosind calea arterei hepatice. Indiferent de calea de administrare, rezultatele tratamentului chimioterapic, ca tratament adjuvant, nu sunt deloc încurajatoare.

Radioterapia

Rezultatul radioterapiei (externe, brahiterapie) în cancerul de căi biliare rămâne controversat.

PROGNOSTIC

Prognosticul pacienților cu tumori maligne de căi biliare extrahepatice depinde de localizarea tumorii, extensia bolii şi tipul de intervenție chirurgicală practicat (cu viză curativă sau paleativă). Localizarea distală pare să aiba cel mai bun prognostic urmată de cea din treimea medie. Supraviețuirea medie globală în formele inoperabile la care s-au practicat procedee paleative de decompresiune biliară este de 6–8 luni [43]. În formele în care intervenția chirurgicală a fost realizată cu viză curativă (R0) supraviețuirea la 5 ani variază între 20–50% [1, 3, 34, 41, 42] pentru tumorile cu localizare proximală şi în treimea medie putând ajunge până la 74% în localizările distale [44].

BIBLIOGRAFIE

1. Setlacec D, Ionescu M. Tumorile canalelor biliare extrahepatice. În: Tumorile căilor biliare extrahepatice. Bucureşti: Editura Medicală 1992: 79-83.
2. Acalovschi M. Tumorile maligne ale căilor biliare extrahepatice. În: Tumorile căilor biliare. Bucureşti: Editura Național 1999: 141-148.
3. Blumgart LH, Benjamin IS. Cancer of the bile ducts. In: Blumgart LH, Fong Y, eds. Surgery of the liver and biliary tract. London: Churcill Livingstone, 1994.
4. Vereanu I. Tumorile canalelor biliare extrahepatice. În: Tratat de patologie chirurgicală, volumul II (sub redacția N. Angelescu). București: Editura Medicală 2001: 1974-1979.
5. Gallinger S, Gluckman D, Langer B. Proximal bile duct cancer. Adv Surg 1990; 23: 89-118.
6. Kimura W, Shimada H, Kuroda A, Morioka Y. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct in autopsy cases of the adged, with special reference to its relationship to gallstones. Am J Gastroenterol 1989; 84: 386-390.
7. Ekbom A, Hsieh CC and colab. Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy. Lancet 1993; 342: 1262-51989.
8. Welton JC, Marr JS, Friedman SM. Association between hepatobiliary cancer and thyphoid carrrier state. Lancet 1979; 1: 791-4.
9. Altaee MY, Johnson PJ, Farrant JM, Williams R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. Cancer 1991; 68: 2051-5.
10. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, McCarty RL. Current concepts of primary sclerosing cholangitis. New Engl J Med 1964; 310: 899-903.
11. Wang HP *et al*. Pancreaticobiliary diseases associated with anomalous pancreaticobiliary ductal union. Gastrointest Endosc 1998; 48: 184-9.
12. Tannapfel A, Wittekind C. [Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors]. Pathologe 2001; 22: 114-23.
13. Todani T, Watanabe Y, Narusue M. Congenital bile duct cysts.Classification of operative procedures and reviewof 37 cases including cancer arising from choledochal cysts. Am J Surg 1977; 134: 263-9.
14. Dayton MT, Longmire WP, Thompkins RK. Caroli's disease. A premalignant condition? Am J Surg 1983; 145: 41-8.
15. Neumann RD, LiVolsi VA, Rosenthal NS. Adeno-carcinoma in biliary papillomatosis. Gastroenterology 1976; 70: 779-81.
16. Longmire PW, McArthur SM, Bastounie AE, Hiatt J. Carcinoma of the extrahepatic biliary tract. Ann Surg 1973; 178: 333-44.
17. Blumgart LH, Benjamin IS. Cancer of the bile ducts. In: Blumgart LH, Fong Y, eds. Surgery of the liver and biliary tract. London: Churcill Livingstone, 1994.
18. Bismuth H, Castaing D. [Surgical treatment of hilus cancers]. Acta Chir Belg 1984; 84: 307-11.
19. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975; 140: 170-8.
20. Roslyn JJ, Zinner MJ. Bile Duct Tumors. In: Principles of Surgery. McGraw-Hill 1994; 1389-96.
21. Altemaier WA, Gall EA, Zinniger MM, Hoxworth PI. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. Arch Surg 1957; 75: 450-61.
22. Burlui D, Brătucu E, Popescu-Baran D, Dragoncea D. Melanoame maligne cu localizare viscerală rară. Chirurgia 2002; 32: 55-60.
23. Eliason SC, Grosso LE. Primary biliary malignant lymphoma clinically mimicking cholangiocarcinoma: a case report and review of the literature. Ann Diagn Pathol 2001; 5: 25-33.
24. Bell W, Lazenby A, Vickers S. Carcinoid tumor of the hepatic duct presenting as a Klatskin tumor in an adolescent and review of world literature. Hepatogastro-enterology 2000; 47: 519-24.
25. Hsu W *et al*. Neuroendocrin differentiation and prognosis of extrahepatic biliary tract carcinoma. Surgery 1991; 110: 604-10.
26. Kayahara M, Nagakawa T, and coll. Lymphatic flow in carcinoma of the distal bile duct based on a clinicopathologic study. Cancer 1993; 72: 21112-7.
27. Ker G, Sheen PC, Chien CG, Wu CC. Elevation of carcinoembryonic antigen related to biliary malignancy in hepatolithiasis. Surg Today 1993; 23: 496-9.
28. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumors markers for the diagnosis of cholangoicarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1995; 108: 865-9.
29. Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 985-9.
30. Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangio-carcinoma. Radiographics 1999; 19: 1199-218.
31. Smits NJ, Reeders JW. Imaging and staging of biliopancreatic malignancy: role of ultrasound. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: 20-4.
32. Choi BI *et al*. Hilar cholangiocarcinoma: comparative study with sonography and CT. Radiology 1989; 172: 689-92.
33. Cha JH *et al*. Preoperative evaluation of Klatskin tumor: accuracy of spiral CT in determining vascular invasion as a sign of unresectability. Abdom Imaging 2000; 25: 500-7.
34. Nagino M, Nimura Y. Hilar and intrahepatic colangio-carcinoma with emphasis on presurgical managment. In: Blumgart LH, Fong Y, eds. Surgery of the liver and biliary tract. London: Churcill Livingstone, 2000: 1041-58.
35. Franco D, Usatoff V. Surgery for cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology 2001; 48: 53-5.
36. Yeh TS *et al*. Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. Am J Gastroenterol 2000; 95: 432-40.
37. Manfredi R, Brizi MG, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. [Malignant biliary hilar stenosis: MR cholangiography compared with direct cholangiography]. Radiol Med (Torino) 2001; 102: 48-54.
38. Fritscher-Ravens A *et al*. EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series. Gastrointest Endosc 2000; 52: 534-40.
39. Tabata M, Kawarada Y, Yokoi H, Higashiguchi T, Isaji S. Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7: 148-54.

40. Tsao JI *et al*. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. Ann Surg 2000; 232: 166-74.
41. Nimura Y *et al*. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7: 155-62.
42. Launois B, Reding R, Lebeau G, Buard JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: French experience in a collective survey of 552 extrahepatic bile duct cancers. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000; 7: 128-34.
43. Arvanitakis M, Van Laethem JL *et al*. Predictive factors for survival in patients with inoperable Klatskin tumors. Hepatogastroenterology 2006; 53(67): 21-7.
44. Riall TS, Cameron JL *et al*. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. Surgery 2006; 140(5): 764-72.

K. CANCERUL DE COLECIST

MIHNEA IONESCU, TRAIAN DUMITRAŞCU

INCIDENȚA

Datele din literatură privind frecvența cancerului veziculei biliare, în general, atestă raritatea acestei afecțiuni. Neoplasmul de vezică biliară este mai frecvent decât neoplasmele căii biliare extrahepatice şi este considerat ca ocupând locul 5 în frecvența neoplasmelor tractului gastrointestinal [1]. Anual în Statele Unite ale Americii sunt diagnosticate între 6 000–7 000 noi cazuri de neoplasm de vezică biliară [2], incidența neoplasmului de vezică biliară fiind în America de 1,2–4,4 cazuri la 100 000 locuitori [1, 3].

În România, incidența cancerului de vezică biliară este asemănătoare [4, 5].

ETIOLOGIE

Câțiva factori sunt incriminați în etiologia cancerului de vezică biliară. Dintre aceştia litiaza biliară pare a avea cel mai mare rol în apariția cancerului vezicii biliare.

RELAȚIA LITIAZĂ BILIARĂ – CANCER AL VEZICII BILIARE

Litiaza vezicii biliare este depistată la bolnavii cu cancer de veziculă biliară în procente ce variază între 70 şi 90%. Totuşi, incidența cancerului de vezică biliară, raportată la frecvența litiazei biliare, este relativ mică: doar 0,3–3% din pacienții cu litiază dezvoltă cancer de vezică biliară.

Cancerul de vezică biliară apare mai frecvent în asociere cu litiaza biliară de dimensiuni mari decât cu litiaza biliară multiplă de mici dimensiuni. Se pare că riscul de apariție a cancerului de vezică biliară este de 10 ori mai mare la populația cu calculi de dimensiuni de peste 3 cm, comparativ cu microlitiaza [6].

În general, cancerul este depistat la bolnavii cu suferință veche. Aproximativ 1% dintre pacienții care se prezintă pentru colecistectomie pentru litiază biliară prezintă leziune malignă pe piesa de colecistectomie, leziune deseori nedepistată de explorările imagistice şi nici sugerată de suferința clinică [4].

În ceea ce priveşte relația cancer de vezică biliară – vârstă, sex, litiază, există o corelație, în sensul că tumorile maligne ale veziculei biliare se dezvoltă cu precădere la bolnavii cu litiază veziculară, la femei (la care litiaza este frecventă) şi după vârsta de 50 de ani.

RELAȚIA INFECȚIE-INFLAMAȚIE – CANCER AL VEZICII BILIARE

Deoarece majoritatea cazurilor de litiază veziculară sunt asociate cu prezența germenilor în bilă s-a presupus că bacteriile ar juca un rol important în patogenia cancerului vezicii biliare. Pentru că atât infecția biliară cu litiază biliară asociată, cât şi litiaza biliară fără infecție asociată se pot asocia cu cancerul vezicii biliare în proporție egală, se consideră că factorul determinant în patogenia cancerului de vezică biliară este inflamația cronică, indiferent de cauza acesteia. Inflamația mucoasei veziculare (determinată de litiază) ca factor cancerigen ar putea constitui un argument, dar histopatologic numai 40–50% din vezicile biliare cu cancer au concomitent proces inflamator [4].

Pe de altă parte, calcificarea peretelui veziculei biliare – vezica de porțelan, calcificare ce este considerată stadiul final al unui proces inflamator cronic, este asociată cu o incidență crescută a cancerului de vezică biliară în procente ce variază între 12,5 şi 61%. Acest lucru poate fi considerat un argument în favoarea inflamației ca factor cancerigen.

Alte opinii acceptă ipoteza că inflamaţia mucoasei şi consecinţa ei, hiperplazia mucoasei, ar constitui starea precanceroasă, ceea ce ar explica de ce cancerul vezicii biliare apare predominant la bolnavii în vârstă şi cu suferinţă veche. În acest sens pledează faptul că unii autori găsesc hiperplazie epitelială la 90% din veziculele cu litiază biliară şi foarte frecvent hiperplazie epitelială asociată cu degenerare malignă (41–79%) în cazul cancerelor de vezică biliară [4].

Ipoteza procesului inflamator vezicular ca etapă precancerigenă se dovedeşte neconsistentă dacă se ia în considerare faptul că acest proces este frecvent şi în colecistopatiile alitiazice, care, la rândul lor, sunt frecvente în populaţie, în timp ce cancerul de vezică biliară se dezvoltă rar la bolnavii cu astfel de colecistopatii.

RELAŢIA ANOMALIE COLEDOCO-WIRSUNGIANĂ – CANCER AL VEZICII BILIARE

Un alt factor care determină inflamaţia mucoasei vezicii biliare şi care poate favoriza apariţia cancerului este refluxul pancreatico-biliar, favorizat de diverse anomalii ale joncţiunii canal coledoc-canal Wirsung [7], explicând frecvenţa cancerului dezvoltat în chistul congenital de coledoc. În acelaşi timp s-a demonstrat că şi cancerul de vezică biliară poate apărea la cei cu reflux pancreatic în căile biliare. Cancerul de vezică biliară este mai frecvent la bolnavii cu anomalii de joncţiune fără chist congenital de coledoc [8–10], pe când la bolnavii cu chist de coledoc şi reflux pancreatic în căile biliare apariţia cancerului la nivelul chistului congenital de coledoc este preponderentă. Implantarea joasă a canalului cistic în canalul hepatic se pare că ar avea aceeaşi importanţă ca anomaliile de joncţiune pancreatico-biliară în ceea ce priveşte posibilitatea apariţiei cancerului de vezică biliară.

ALŢI FACTORI ETIOLOGICI

Prin bilă sunt excretaţi o serie de metoboliţi toxici, unii cu potenţial cancerigen, care pot fi incriminaţi în apariţia cancerului biliar. Astfel, o incidenţă crescută a cancerului de vezică biliară a fost raportată la lucrătorii din industria cauciucului, iar studiile experimentale la animale, au demonstrat ca azotoluenul şi nitrosaminele pot determina apariţia cancerului de vezică biliară.

Studii epidemiologice au sugerat asocierea dintre cancerul biliar, obezitate şi estrogeni, dar se pare că numitorul comun în aceste entităţi este litiaza biliară.

Febra tifoidă este un alt factor ce poate creşte riscul de cancer de vezică biliară şi canale biliare.

De asemenea, metaplazia de tip scuamos sau adenomatos a mucoasei biliare sunt considerate stări precanceroase.

Polipii veziculei biliare au risc mare de degenerare malignă, mai ales dacă depăşesc 1 cm diametru, constituind o indicaţie de colecistectomie. Riscul mare de malignizare îl au polipii adenomatoşi [1, 12]. Bolnavii cu sindrom Peutz-Jeghers pot asocia frecvent polipi adenomatoşi veziculari care au potenţial mare de malignizare [2].

S-a remarcat că la bolnavii cu boală inflamatorie cronică colonică (colită ulcerativă) riscul de cancer de vezică biliară este crescut (2%), ca şi riscul de cancer de căi biliare, dar nu se poate face o corelaţie etiopatogenică între acestea [13]. De asemenea, bolnavii cu colangită sclerogenă au un risc crescut de a dezvolta cancer de căi biliare şi vezică biliară [14].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tumorile maligne ale vezicii biliare sunt adeseori unice şi rareori multifocale.

Localizările, în ordinea frecvenţei, sunt: fundice (60%), corporeale (30%), regiunea infundibulară (10%) şi canalul cistic (4%). Ultimele localizări, dacă sunt invadante în ligamentul hepatoduodenal şi includ calea biliară principală, crează dificultăţi în recunoaşterea tumorii: veziculară sau ductală.

Macroscopic au mai des caracter infiltrativ. Tumora poate fi limitată, cu margini precis delimitate – forma nodulară – dar poate cuprinde şi vezica în cea mai mare parte sau chiar în întregime – forma infiltrativă. La nivelul tumorii peretele vezicular este îngroşat, infiltrat, slăninos, dur, albicios şi poate prezenta ulceraţii. Uneori leziunea poate fi greu de deosebit de leziunea de colecistită cronică, cu ulceraţia mucoasei determinată de calcul.

Forma vegetantă (papilară, polipoidală) este mai rară (10–15%). Se prezintă ca o formaţiune protruzivă în lumen, vegetantă, sesilă sau pediculată, dură sau friabilă, sângerândă. Masa tumorală ocupă parţial sau în întregime lumenul vezicular. În formele de carcinom papilar, chiar dacă dezvoltarea intraluminală este impresionantă, peretele vezical la baza tumorii poate prezenta infiltraţie minimă. Aceste forme de carcinom papilar au cel mai bun prognostic privind supravieţuirea la distanţă. Uneori şi în aceste forme peretele este în întregime infiltrat, îngroşat şi dur, procesul infiltrativ putând depăşi peretele vezicular [4, 15].

În ceea ce priveşte conţinutul vezical, acesta este predominant mucoid, filant sau chiar sanghinolent. Mai rar aspectul conţinutului este coloid.

Microscopic, majoritatea tumorilor maligne sunt adenocarcinoame (61–85%). Adenocarcinomul bine diferenţiat este forma cea mai frecventă şi prezintă mai des celule columnare sau cubo-cilindrice; secretă abundent mucus şi rareori are caracterul celulelor în formă de inel cu pecete. Ca varietăţi de adenocarcinom sunt identificate următoarele tipuri: schiros, glandular, medular, papilar, coloid.

Forme histologice mai rare sunt: carcinomul anaplazic cu celule mici rotunde [16], carcinomul scuamos [17, 18], adenoacantomul, melanomul [19, 20], carcinoidul [21, 22], carcinomul epidermoid.

O caracteristică a tumorilor maligne dezvoltate în vezicula biliară este aceea că pe aceeaşi piesă de colecistectomie sau în volumul aceleiaşi tumori pot fi identificate forme variate microscopice [16, 23, 24].

EVOLUŢIA PROCESULUI NEOPLAZIC

Tumorile vezicii biliare au un caracter de mare agresivitate.

INVAZIA PRIN EVOLUŢIE EXTRAPARIETALĂ A TUMORII

În evoluţia ei, tumora depăşeşte mai des peretele vezicular spre placa veziculară şi ficat, invadând ficatul în zona segmentelor IVb,V.

Invazia din aproape în aproape este forma cea mai frecventă a invaziei hepatice, dar nu singura. În unele forme, în vecinătatea patului colecistului, în parenchimul hepatic, se găsesc mici nodului neoplazici, care nu au semnificaţia unor metastaze hepatice. Existenţa lor este explicată prin progresiunea tumorii pe calea canaliculelor biliare, a venelor sau limfaticelor din patul veziculei biliare şi nu au corespondenţă cu metastazele hepatice răspândite în masa parenchimului hepatic [4, 25]. Difuziunea prin extensie locală poate cuprinde şi ligamentul hepatoduodenal, duodenul, colonul sau stomacul. Extensia progresivă spre ligamentul hepatoduodenal se asociază cu difuziunea pe cale limfatică – limfangita neoplazică; uneori în mezocist sau ligamentul hepatodudenal se pot identifica mici formaţiuni neoplazice (insule de carcinom), care se pot confunda cu metastazele peritoneale [4].

INVAZIA PE CALE LIMFATICĂ

Pivotul diseminării limfatice îl formează ganglionul cistic, ganglionii hiatusului şi ganglionul pancreatico-duodenal superior. Dacă aceştia sunt depăşiţi, metastazele se dirijează spre grupe ganglionare mai greu de controlat: celiac, mezenteric superior, interaorticocav.

Metastazarea ganglionară este recunoscută în procente foarte variate 35–75% [26] şi poate fi considerată reală numai dacă sunt examinate mai multe grupe ganglionare (ganglion cistic, ai hiatusului şi pancreaticoduodenal superior).

INVAZIA PE CALE VENOASĂ

În afara venelor directe colecisto-hepatice, care pătrund în ţesutul hepatic de la nivelul fosetei cistice şi care explică formarea nodulilor sateliţi, colectoarele venoase importante ale colecistului, conectate sau nu cu venele canalelor biliare extrahepatice, pătrund în ţesutul hepatic la nivelul lobului pătrat. Fahim constată că venele care pătrund în ficat nu se conectează cu reţeaua venoasă portală, ci, prin reţeaua capilară, se conectează direct cu venele hepatice. Joncţiunea cu sistemul portal este deci o excepţie [26]. Alţi autori consideră că diseminarea hematogenă este

precoce şi frecventă şi are loc ca urmare a existenţei conexiunilor venoase cu sistemul portal [12, 27].

DISEMINAREA PERITONEALĂ

Metastazele peritoneale sunt rare, în comparaţie cu alte cancere abdominale. Ele se localizează în vecinătate – seroasă duodenală, gastrică, colică, sau a ligamentului rotund, rar la nivelul seroasei ligamentului hepatoduodenal şi mezocistului. Carcinomatoza peritoneală cu ascită este rară. S-a demonstrat afinitatea mare a cancerului de vezică biliară de a da metastaze peritoneale la locul de puncţie sau la locul de pătrundere a trocarelor în cazul manevrelor laparoscopice, precum şi în cazul efracţiei peretelui vezicular şi scurgerii bilei în peritoneu.

INVAZIA PE CALEA NERVILOR VISCERALI

În cancerul vezicii biliare este relativ frecventă invazia nervilor din peretele vezicii biliare (23–36%). Identificarea acestei forme semnifică caracterul agresiv al tumorii, dar nu a fost demonstrată ca modalitate de extensie a neoplasmului.

INVAZIA PE CALE DUCTALĂ

Extensia neoplasmului în canalul biliar, în ductul principal este rară; se realizează prin progresie din aproape în aproape, dar este posibilă şi mobilizarea de fragmente tumorale şi grefarea lor la distanţă de tumoră. Ultima formă de progresie a neoplasmului se întâlneşte mai des în formele papilare, dar, dacă leziunea secundară este avansată, este greu de făcut o diferenţă între grefa neoplazică şi forma multifocală.

METASTAZELE HEPATICE

Frecvenţa metastazelor hepatice este relativ rară. Frecvenţa redusă a metastazelor este explicată de Fahim [26] prin absenţa conexiunii sistemului venos al colecistului cu sistemul portal, precum şi prin raritatea invaziei venelor colecistului. Nu toţi autorii sunt de acord cu această afirmaţie. Nu poate fi negată existenţa conexiunilor venoase între venele colecistului şi vena portă, care, deşi rare şi reduse ca importanţă, pot explica în unele cazuri prezenţa metastazelor hepatice. Astfel Bartlett găseşte o incidenţă a metastazelor hepatice de 34%, afirmând că invazia parietală dincolo de stratul muscular oferă posibilitatea de invazie şi diseminare limfatică şi venoasă precoce [1]. În principiu, trebuie admis că metastazele hepatice se constituie predominant pe cale venoasă. Invazia directă prin venele limfatice sau canaliculele biliare – cauza nodulilor sateliţi – nu este o explicaţie satisfăcătoare, mai ales că nodulii sateliţi pot coexista cu metastaze importante, răspândite în profunzimea parenchimului hepatic.

Prezenţa metastazelor hepatice nu este în raport cu metastazarea ganglionară, care este predominantă.

Pe studii necroptice incidenţa metastazelor ganglionare este de 94%, iar a metastazelor sistemice este de 64,8% [28].

Cunoaşterea modalităţilor de difuzare a cancerului vezicii biliare permite unele deducţii pentru practica chirurgicală:

- Colecistectomia cu limfadenectomie poate constitui o intervenţie cu scop radical în formele incipiente.
- Nodulii mici din vecinătatea patului vezicular nu semnifică existenţa metastazelor hepatice, deci rezecţia hepatică regională (a patului veziculei biliare), asociată colecistectomiei şi limfadenectomiei, este raţională.

STADIALIZARE

Pentru stadializarea cancerului veziculei biliare au fost propuse multiple scheme, dar se pare că stadializarea AJCC/UICC [29] TNM este cel mai des utilizată. Acest sistem de stadializare include tumorile cu invazie de mucoasă şi de musculară în stadiul I. Dacă neoplazia se dezvoltă într-unul din sinusurile Rokitanski-Aschoff, deşi este localizat într-o poziţie subseroasă, este considerat stadiul I. Stadiul II cuprinde tumorile cu invazia ţesutului conjunctiv perimuscular, iar stadiul III include tumorile ce prezintă invazie hepatică < 2 cm şi pe

cele cu metastaze ganglionare în N1. Stadiul IV cuprinde pacienții cu invazie hepatică > 2 cm şi ganglioni pozitivi sau metastaze la distanţă. Datorită faptului că s-a demonstrat că prognosticul pacienților cu neoplasm de vezică biliară la care tumora invadează ficatul > 2 cm este mai bun comparativ cu al pacienților cu metataze ganglionare [30–36], stadiul III din clasificarea AJCC a fost împărțit de Bartlett în substadiile A şi B. Stadiul IIIA include tumorile cu invazie hepatică mai mică de 2 cm şi fără invazie ganglionară, iar stadiul IIIB cuprinde tumorile cu invazie hepatică >2 cm şi pe cele cu invazie ganglionară (T4N0,oriceTN1). Stadiul IV include tumorile cu metastaze ganglionare în N2 şi pe cele cu metastaze la distanță [1].

Stadializare TNM

- Stadiul I: invazie de mucoasă sau de musculară
- Stadiul II: invazia țesutului conjunctiv perimuscular
- Stadiul III: invazie hepatică < 2 cm şi/sau metastaze ganglionare N1 (T3N1Mo)
- Stadiul IVA: invazie hepatică > 2 cm (T4N0M0, oriceTN1Mo)
- Stadiul IVB: metastaze la distanță (orice TN2M0, orice T, orice NM1).

Stadializare TNM modificată de Bartlet [35]

- Stadiul I – invazie de mucoasă sau musculară
- Stadiul II – invazia țesutului conjunctiv perimuscular
- Stadiul III A – invazia hepatică < 2 cm (T3N0M0)
- Stadiul IIIB – invazie hepatică > 2 cm; N1 (T4N0M0, orice TN1M0)
- Stadiul IV – metastaze la distanță (orice T, orice N M1).

SIMPTOMATOLOGIE

Simptomatologia clinică a cancerului de vezică biliară în stadiile incipiente, la care se poate spera un tratament curativ, este necaracteristică. În majoritatea cazurilor simptomatologia este determinată de litiaza biliară asociată.

Cancerul VB se manifestă mai ales atunci când leziunea depăşeşte peretele veziculei biliare, iar când leziunea este curabilă rareori este diagnosticată preoperator. Apariția durerii de hipocondru drept, surdă, mai mult sau mai puțin perseverentă, asociată pierderii ponderale la un pacient peste 60 de ani, mai ales dacă suferința este recentă, ne poate îndrepta atenția către neoplasmul de vezică biliară. Când durerea devine intensă leziunea este avansată, invazia neoplazică cuprinzând de obicei ficatul sau extinzându-se spre ligamentul hepatoduodenal, duoden, colon. Starea generală este modificată, iar astenia şi pierderea ponderală sunt pronunțate. Palparea în stadiile inițiale nu relevă nimic particular pentru ca în stadiile avansate să evidențieze o formațiune tumorală care face corp comun cu ficatul.

Simptomatologia neoplasmului de vezică biliară are unele particularități în funcție de dezvoltarea lui pe un colecist alitiazic sau litiazic şi în funcție de segmentul vezicii biliare pe care se dezvoltă.

TUMORILE DEZVOLTATE ÎN COLECISTUL ALITIAZIC

Suferința determinată de neoplasm este dificil de interpretat dacă neoplasmul se dezvoltă la un bolnav cu veche suferință digestivă, adesea interpretată ca şi colecistopatie alitiazică, mai mult sau mai puțin confirmată de explorările paraclinice. Neoplasmul trebuie suspectat ori de câte ori suferința îşi schimbă caracterul: durerea, din episodică, devine permanentă, progresivă în intensitate, se asociază cu semne generale – astenie, pierdere ponderală, paloare. Cu cât vârsta pacientului este mai înaintată cu atât trebuie luată în calcul posibilitatea unui neoplasm. Vârsta tânără nu constituie un argument pentru a nega neoplasmul, de multe ori acesta apărând la vârste tinere.

Formele incipiente pot avea traducere clinică timpurie dacă tumora este dezvoltată în segmentul de evacuare al vezicii biliare, zona infundibulo-cistică, determinând obstrucție şi ducând la apariția hidropsului vezicular. În general, hidropsul nu este precedat de colică biliară, apare

insidios, fiind mai des interpretat ca o consecință a cancerului de pancreas sau ampulomului vaterian. Colica la debut sau pe parcursul suferinței este rară, dar în orice caz mai frecventă decât în cancerul de pancreas [4].

Ceea ce caracterizează, în general, neoplasmul de vezică biliară este evoluția scurtă a suferinței, sau, dacă se dezvoltă pe o veche suferință dispeptică, evoluția rapidă de la schimbarea caracterului suferinței. Un avertisment asupra eventualității neoplasmului la bolnavul cu colecistopatie nelitiazică îl constituie anemia, colecistopatia alitiazică nefiind însoțită de anemie.

TUMORI DEZVOLTATE ÎN COLECISTUL LITIAZIC

Mai frecvent cancerul vezicii biliare, în stadiul de operabilitate este descoperit datorită coexistenței şi suferinței determinată de litiaza biliară. În asociația litiază biliară – cancer al vezicii biliare, litiaza poate fi necomplicată şi intervenția este impusă de suferința biliară. În aceste forme, cancerul este o descoperire întâmplătoare peroperatorie, prin aspectul leziunii şi examenul histologic extemporaneu, sau postoperatorie, după examinarea colecistului extirpat şi examen histopatologic.

De cele mai multe ori, ceea ce caracterizează din punct de vedere clinic asocierea neoplasmului, este o modificare a evoluției suferinței şi mai ales permanentizarea durerii. Un semn de care trebuie ținut seama este anemia, litiaza biliară necomplicată nefiind cauză de anemie.

De multe ori litiaza biliară poate fi asimptomatică şi evoluția neoplasmului poate fi dramatică – extensie hepatică, duodenală, colonică, fără însă ca suferința să fie relevată precoce de litiază [4].

COMPLICAȚII

Cancerul vezicii biliare este adesea descoperit în cursul intervenției pentru complicații; complicația poate fi consecința litiazei, neoplasmului sau incertă.

În majoritatea împrejurărilor, în colecistita complicată la bolnavii cu litiază, modificările macroscopice determinate de complicații ca hidrops, colecistită acută, perforație, contribuie la nerecunoaşterea leziunii neoplazice. Modificările macroscopice sunt atribuite de multe ori procesului inflamator, examenul histologic fiind cel ce descoperă leziunea malignă.

Colecistita acută

Este deseori fenomenul revelator al neplasmului VB sau al coexistenței neoplasm – litiază biliară. Hidropsul şi colecistita acută apar la 10–50% din bolnavii cu cancer al vezicii biliare [4, 37].

Asocierea colecistită acută – neoplasm poate fi întâlnită şi în vezica alitiazică. În multe cazuri factorul patogenic al colecistitei acute este însuşi neoplasmul care se dezvoltă în segmentul de evacuare al vezicii biliare; acest lucru nu este întotdeauna obligatoriu, fiind citate şi cazuri de asociere neoplasm – colecistită acută alitiazică la care neoplasmul nu determină obstrucția infundibulo-cistică.

Perforația poate însoți asociația colecistită acută – neoplasm într-un procent ce variază între 1,2–10% [4]. În colecistitele acute cu perforație, fie alitiazice, fie litiazice, aceasta poate fi atribuită procesului inflamator sau procesului ischemic determinat de neoplasm sau litiază.

În concluzie colecistita acută, cu sau fără perforație, poate fi sediul unui carcinom care, datorită procesului inflamator, zonei de gangrenă şi perforație, este dificil de recunoscut, ceea ce obligă întotdeauna la examen histologic al piesei.

Icterul

Icterul cu caracter colestatic survenit la bolnavul cu cancer al vezicii biliare are o frecvență foarte variabilă (15–48%). Cauzele icterului sunt reprezentate mai des de extensia neoplasmului la calea biliară principală, dar nu este exclusă nici litiaza coledociană. În consecință, la bolnavul cu litiază biliară şi icter colestatic, nu este exclusă posibilitatea icterului prin cancer de vezică biliară extins la calea biliară principală, iar la bolnavul cu cancer de vezică biliară nu se exclude posibilitatea icterului prin litiază a căii biliare principale. La bolnavii cu localizarea neoplasmului în zona infundibulo-cistică şi icter, poate fi prezent hidropsul şi interpretat ca semn Courvoisier-Terrier.

Pe lângă extensia neoplasmului la calea biliară, icterul la bolnavii cu cancer de vezică biliară, cu sau fără litiază asociată, mai poate recunoaşte drept cauză şi compresiunea coledocului prin metastaze masive în ganglionii hilului şi pancreatico-duodenali.

Nu întotdeauna litiaza coledociană diagnosticată preoparator sau intraoperator este cauza icterului la un bolnav cu cancer al vezicii biliare. Uneori infiltraţia în ligamentul hepatoduodenal cu evoluţie spre hil poate determina stenoza căii biliare extrahepatice proximal de joncţiunea cistico-hepatică, aceasta constituind adevăratul obstacol şi nu litiaza coledociană distală, care poate fi foarte bine tolerată.

În concluzie considerăm că în caz de icter la un bolnav cu carcinom vezicular calea biliară trebuie explorată atât radiologic cât şi instrumental.

Invazia organelor vecine

Invazia duodenului şi a colonului transvers, deşi constantă în formele avansate, nu determină decât rareori ocluzie.

Fistulele bilio-digestive

Fistulele colecisto-duodenale, colecisto-colonice sau, mai rar, colecisto-gastrice sunt mai frecvent consecinţa evoluţiei litiazei veziculare. Posibilitatea fistulei neoplazice impune însă constant cautarea neoplasmului la toate fistulele operate. Fistulele biliodigestive fără calculi sunt mai frecvent neoplazice. În cazul fistulelor colecisto-colonice, neoplasmul colonic, mai des invadant în colecist, este cauza mai frecventă a acestora, comparativ cu neoplasmul de colecist (precizare importantă pentru conduita terapeutică).

Fistula bilio-biliară

Fistula bilio-biliară între colecistul neoplazic şi ductele biliare extrahepatice apare foarte rar, în cancerele avansate ale vezicii biliare [18].

Hemoragia digestivă

Este rar întâlnită în cursul constituirii fistulelor biliodigestive duodenale sau colice. De asemenea, hemobilia poate fi cauza posibilă a hemoragiei digestive în unele forme de tumori vegetante [38]. Pierderi mici de sânge, dar constante, neremarcate de bolnavi, au ca rezultat anemia, frecvent întâlnită la pacienţii cu cancer de vezică biliară [39].

DIAGNOSTIC ŞI METODE DE INVESTIGAŢIE

Mare parte din tumorile VB în stadiu incipient sunt descoperite în cursul colecistectomiei, indicată pentru un alt diagnostic decât cel de cancer de vezică biliară. În aceste stadii incipiente, curabile, metodele paraclinice de explorare au valoare majoră, dar nu absolută.

Cunoaşterea simptomatologiei cancerului de vezică biliară şi considerarea acestei boli în raţionamentul clinic şi diagnostic şi în analiza preoperatorie au adesea mai mare valoare decât examenele paraclinice.

În stadiile avansate examenele paraclinice sunt mult mai utile, dar beneficiul diagnosticului exact este redus în comparaţie cu eficienţa terapeuticii.

Examenele de laborator nu identifică anomalii specifice pentru cancerul de vezică biliară care să poată fi utile pentru un diagnostic precoce.

Prezenţa **anemiei** şi **creşterea VSH** sunt modificări nespecifice şi inconstante, chiar în stadii avansate. Prezenţa anemiei la un bolnav cu suferinţă litiazică sau colecistopatie cronică trebuie considerată un semnal de alarmă: aparţine unei alte boli sau este expresia cancerului de vezică biliară în marea majoritate a cazurilor în formă avansată.

Leucocitoza este consecinţa supuraţiei determinată de neoplasm sau litiază, neavând semnificaţie pentru neoplasm.

Probele hepatice, în special bilirubina şi fosfataza alcalină, nu sunt semnificative pentru neoplasmul de vezică biliară decât în două condiţii: metastazele hepatice şi invazia căii biliare principale, deci în boala avansată.

Markerii tumorali CEA sau CA 19-9 au fost studiaţi în vederea folosirii ca potenţială metodă de screening în diagnosticul cancerului de vezică biliară. Se consideră că dozarea CA 19-9 poate fi de folos în certificarea diagnosticului atunci când rezultatele imagistice sunt greu interpretabile [30].

Mijloacele imagistice moderne, ecografia şi tomografia computerizată, au reprezentat un real progres în diagnosticul tumorilor colecistului. În mod cert, aceste progrese în diagnostic, la care se adaugă şi IRM (imagistica prin rezonanţă magnetică), EUS (ecografia endoscopică), pot schimba în timp rezultatele tratamentului, prin depistarea leziunii în timp util (într-un stadiu precoce).

Ecografia. În general, tumorile diagnosticate preoperator de ecografie sunt deja în stadiu avansat, investigaţia evidenţiind tumora veziculară mare (masă veziculară neomogenă, rău definită, perete vezicular îngroşat, difuz şi neomogen), metastazele ganglionare sau metastazele hepatice [39].

Un ecografist antrenat poate însă diagnostica mici formaţiuni tumorale protruzive în vezica biliară, care pot fi benigne sau maligne, sau zone limitate de perete vezicular care distonează în ansamblul peretelui vezicular prin grosime, neregularitate, asimetrie, delimitare imprecisă, trezind suspiciunea de posibilă leziune malignă.

Diagnosticul de leziune malignă sau benignă în stadiul precoce are caractere ecografice bine definite. Astfel, discontinuitatea mucoasei veziculare, ecogenitatea acesteia, aspectul de hipertransparenţă al submucoasei, sunt caracteristice unei leziuni maligne neinvazive.

Îngroşarea difuză a peretelui vezicular, deşi interpretată ca un semn de neoplazie atât ecografic cât şi tomografic, nu este întotdeauna reală, multe din leziunile benigne, mai ales cele inflamatorii prezentând aceleaşi caracteristici.

Astfel de imagini pot fi lesne de recunoscut dacă vezica biliară nu este plină de calculi, dacă peretele vezicular nu este îngroşat de un proces de colecistită cronică şi mai greu de recunoscut în condiţiile unei multitudini de calculi care ocupă în întregime vezica sau în condiţiile unei vezici scleroatrofice.

Se deduce, deci, că semnele de leziune neoplazică sunt mai lesne de recunoscut ecografic şi mai semnificative în colecistopatia alitiazică, situaţie mai puţin frecventă, în hidropsul prin calcul şi cu tumoră concomitentă localizată corporeal sau fundic.

Acurateţea examenului ecografic în diagnosticului cancerului veziculei biliare se estimează a fi de aproximativ 75–90%. Sigur că în stadiile precoce această rată a diagnosticului scade şi succesul examenului depinde foarte mult de ecografist [4].

Tomografia computerizată, are valoare incontestabilă în stadiile avansate, în care se recunoaşte tumora, eventual metastazele hepatice sau metastazele ganglionare. Valoarea examenului în depistarea neoplasmului în stadii incipiente se pare că nu depăşeşte examenul ecografic [40–42].

Examenul TC pare să evidenţieze cu mai mare acurateţe metastazele ganglionare regionale, lucru ce poate influenţa operatorul în stabilirea operabilităţii sau în decizia procedeului operator ce va fi adoptat.

IRM (Imagistica prin rezonanţă magnetică) diagnostichează cu mai mare acurateţe decât ecografia şi TC invazia hepatică, imaginile dificil de interpretat prin examenele anterioare. De asemenea, extensia în ligamentul hepatoduodenal este mai fidel interpretată de IRM, iar colangiografia şi angiografia asociate acestei investigaţii evidenţiază cu o şi mai mare specificitate obstrucţia căilor biliare sau invazia vasculară.

EUS („endoscopic ultrasound" – ecografia endoscopică). Recentele progrese în ecografie şi tomografie computerizată, fac posibil diagnosticul precoce al cancerului de vezică biliară; totuşi, aceste metode nu reuşesc în majoritatea cazurilor să diagnosticheze tumori în stadiu mai mic decât T3.

Ecografia endoscopică, larg folosită pentru diagnosticarea şi stadializarea preoperatorie a diverselor neoplasme ale tractului digestiv pare să diagnosticheze cu mai mare acurateţe stadiile incipiente T1, T2 ale neoplasmului de vezică biliară, determinând chirurgul în adoptarea unei decizii operatorii corecte [43].

Colangiografia endoscopică retrogradă are valoare limitată în neoplasmul vezicii biliare, beneficiul ei fiind limitat la formele cu icter, sau cel mult la formele cu colestază minoră (forma preicterică), pentru a depista invazia căii biliare principale în stadiu incipient.

Transparietocolangiografia este rar utilizată ca mijloc de diagnostic în cancerul vezicii biliare

(la pacienţii cu icter). Atât colangiografia retrogradă cât şi cea percutanată, pe lângă rolul diagnostic în cancerul avansat de cale biliară, de altfel redus, au un rol important în tratamentul paleativ al neoplasmului avansat reuşind în majoritatea cazurilor un drenaj eficient al căilor biliare intrahepatice.

Rezumând, se poate spune că majoritatea pacienţilor cu tumori operabile (ceea ce nu înseamnă un diagnostic întotdeauna precoce) se prezintă cu semne de colică biliară, simptomatologia unei colecistite cronice sau colecistită acută şi sunt supuşi unui examen ecografic de rutină ca primă explorare. Ecografistul poate evidenţia semne revelatoare pentru diagnosticul de tumoră de colecist (masă tumorală intraveziculară, perete îngroşat), sau semne incipiente ca întreruperea discontinuităţii mucoasei. Indicele de suspiciune pentru cancerul de vezică biliară trebuie să fie ridicat în cazul bolnavilor vârstnici, cu simptome atipice, cu explorări biologice ce atestă prezenţa anemiei, teste hepatice modificate. Orice semn suspect ecografic implică folosirea altor mijloace imagistice de diagnostic (TC, IRM, EUS). Chiar dacă rezultatul acestor metode de explorare nu este constant exact, ele au meritul de a preciza diagnosticul într-un mare număr de cazuri şi de a creşte indicele de suspiciune, acolo unde diagnosticul nu este de certitudine, ceea ce constituie pentru chirurg un ajutor de necontestat.

Diagnosticul histologic preoperator se poate face prin două modalităţi: puncţie bioptică percutanată (cu ac fin) şi examinarea citologică a bilei recoltate, de obicei, după efectuarea ERCP. Diagnosticul histologic preoperator, deşi foarte util în stabilirea conduitei chirurgicale, este însă controversat. Această controversă se datoreşte faptului că puncţia biopsică, efectuată chiar cu ac fin, poate fi urmată de implantarea celulelor tumorale în peritoneu, lucru dovedit a fi relativ frecvent în cancerul de vezică biliară. Puncţia nu se mai acceptă decât în cazul tumorilor inoperabile, pentru a avea confirmarea histologică astfel încât pacientul să poată fi indrumat spre alt mijloc de tratament paleativ. În aceste cazuri depăşite chirurgical, dacă puncţia percutanată cu ac fin nu este concludentă, se acceptă şi puncţia biopsie, posibilitatea însămânţării peritoneale nemaiavând o importanţă majoră.

Examenul citologic al bilei este o metodă care înlătură riscul însămânţării tumorale peritoneale, fiind preferat de mulţi autori.

TRATAMENTUL CANCERULUI DE COLECIST

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Colecistectomia profilactică

Relaţia dintre litiaza biliară şi cancerul de vezică biliară impune întrebarea dacă la bolnavii purtători de litiază biliară descoperită întâmplător, deci asimptomatică, colecistectomia profilactică este benefică. Majoritatea autorilor afirmă că datorită faptului că incidenţa neoplasmului de vezică biliară este redusă în comparaţie cu incidenţa litiazei biliare în populaţie, colecistectomia profilactică pentru a preîntâmpina apariţia cancerului de vezică biliară nu-şi găseşte justificarea [1, 4, 12]. De asemenea, aceeaşi autori afirmă că nu este necesară o urmărire ecografică a acestor bolnavi, purtători de litiază, până la apariţia primelor simptome de boală (de suferinţă bilară).

Problema cea mai controversată este a litiazei biliare asimptomatice la tineri, deci cu posibilităţi de evolutie îndelungată a stării patologice, şi cea a litiazei asimptomatice la vârstnici, cu posibilităţi de dezvoltare mai mare a cancerului.

În ceea ce priveşte litiaza simptomatică, indicaţia chirurgicală este dată de intensitatea suferinţei biliare sau de complicaţiile acesteia, iar în condiţiile unei suferinţe îndelungate este de luat în calcul şi posibilitatea apariţiei cancerul de vezică biliară, mai ales dacă suferinţa este veche, sau dacă simptomatologia suferinţei biliare se modifică. În general o litiază biliară simptomatică, chiar dacă suferinţa este minoră, justifică colecistectomia nu atât pentru profilaxia neoplasmului de vezică biliară, cât mai ales pentru a preîntâmpina complicaţiile litiazei veziculare, de multe ori redutabile.

Colecistectomia profilactică se discută şi în cazul tumorilor benigne ale veziculei biliare. Frecvenţa acestor tumori este mică şi pot fi detectate relativ uşor prin examenul ecografic. Malignizarea acestor leziuni este mai frecventă la bolnavii peste 50 de ani şi dacă leziunea depăşeşte 1 cm în diametru [9, 44, 45]. Pentru leziunile care nu depăşesc 1 cm diametru, colecistectomia profilactică nu se impune, bolnavul fiind urmărit ecografic la fiecare 6 luni. Dacă apar modificări ecografice parietale, care să sugereze posibilitatea neoplaziei sau dacă leziunea îşi măreşte dimensiunile atunci colecistectomia este pe deplin justificată [12].

În cazul vezicii de porţelan colecistectomia profilactică este indicată chiar la pacienţii asimptomatici [9, 45].

De asemenea, anomaliile de joncţiune pancreatico-bilară cu reflux dovedit în căile biliare, mai ales la bolnavii fără dilataţie de cale biliară, pot fi beneficiarii colecistectomiei profilactice, de data aceasta asociată cu rezecţia de cale biliară şi anastomoză bilio-jejunală [8, 9].

În ceea ce priveşte modul în care se practică colecistectomia, deschis sau laparoscopic, lucrurile sunt relativ bine codificate. În cazul polipilor, dacă aceştia depăşesc 18 mm în diametru, colecistectomia laproscopică este contraindicată. Acest lucru se datorează faptului că în aceste cazuri, dacă leziunea este malignă, tumora depăşeşte în general mucoasa şi musculara şi colecistectomia extinsă se impune ca indicaţie chirurgicală. Pe de altă parte, în cazul leziunilor malignizate ce depăşesc mucoasa, insuflaţia şi manipulările veziculei biliare din cursul colecistectomiei laparoscopice fac posibilă uneori diseminarea şi însămânţarea peritoneală a celulelor neoplazice detaşate din tumoră în peritoneu sau la nivelul orificiilor parietale de pătrundere a trocarelor [46–52].

Unii autori afirmă că implantarea celulelor neoplazice poate avea loc şi în cazul cancerului în stadiul I, dacă în timpul actului operator vezica biliară este ruptă şi bila pătrunde în peritoneu [45].

În cazul vezicii de porţelan este de preferat colecistectomia deschisă, raţiunile fiind aceleaşi.

Majoritatea pacienţilor cu cancer de vezică biliară se prezintă în stadii avansate ale bolii, nebeneficiind decât de tratament paleativ. Rata de rezecabilitate, cu intenţie de chirurgie curativă, este mică: 20,1%–33% [53, 54].

Nerezecabilitatea cancerului de vezică biliară este determinată de prezenţa metastazelor la distanţă, carcinomatoza peritoneală sau invazia tumorală a trunchiului celiac, arterei mezenterice superioare, venei cave sau aortei (prin adenopatii metastatice).

Invazia tumorală a arterei hepatice proprii sau a venei porte nu mai constituie actualmente un criteriu de nerezecabilitate, rezecţiile vasculare fiind practicate de unii chirurgi de rutină. Totuşi aceste rezecţii vasculare nu putem spune că intră în tratamentul standard al cancerului de vezică biliară.

Tratamentul chirurgical al cancerului de vezică biliară este dictat de stadiul bolii.

STADIUL I

Colecistectomia

Este metoda terapeutică suficientă pentru tumorile maligne care nu depăşesc stratul muscular, deci stadiul I TNM (fig. 52.24). În general aceste tumori sunt recunoscute la examenul histopatologic al piesei de colecistectomie, efectuată pentru diagnosticul de colecistopatie litiazică sau alitiazică. Dacă leziunea este strict localizată la mucoasă sau/şi stratul muscular, fără să-l depăşească, atunci nu se mai impune nici o altă terapie postoperatorie. În cazul în care leziunea este recunoscută intraoperator şi examenul extemporaneu confirmă localizarea strict la mucoasă sau/şi stratul muscular, atunci este bine de biopsiat ganglionul cistic şi un ganglion paracoledocian pentru a înlătura o posibilă boală metastatică.

Figura 52.24. Adenocarcinom de colecist, piesă de colecistectomie.

Supraviețuirea bolnavilor în stadiul I consecutiv simplei colecistectomii se apropie de 100% la 5 ani de zile [1, 4, 55, 56].

Dacă neoplasmul este localizat la nivelul canalului cistic, este obligatoriu ca piesa să aibă marginile de rezecție negative. În caz contrar, dacă marginea de rezecție a canalului cistic este pozitivă, recidiva este sigură şi de aceea se impune reintervenția chirugicală, care în aceste cazuri constă în rezecția de cale biliară [56] sau, dacă bontul cistic a fost lăsat lung, rerezecția acestuia cu examen extemporaneu intraoperator.

Pentru stadiul I al cancerului de vezică biliară limfadenectomia regională pare un gest chirurgical mult prea agresiv, neaducând nici un beneficiu privind supraviețuirea la distanță, invazia ganglionară în acest stadiu fiind extrem de rară [31].

Majoritatea acestor cancere în stadiul I, descoperiri pe piesa de colecistectomie după examenul histopatologic, sunt efectuate prin metoda colecistectomiei laparoscopice şi nu mai necesită nici o altă manevră terapeutică dacă examenul histologic confirmă că neoplasmul se află în stadiul I [57].

Riscul de diseminare peritoneală, după manevrele laparoscopice, apare numai în cazul scurgerii de bilă în peritoneu, ca urmare a efracției peretelui vezicii biliare [58]. Însămânțarea peritoneală apare în special la nivelul locurilor de plasare a trocarelor. În aceste cazuri rezecția parietală poate fi urmată de supraviețuire îndelungată.

STADIUL II

Pentru cancerele aflate în stadiul II TNM (invazia țesutului conjunctiv perimuscular fără invazie de seroasă), este indicată **colecistectomia extensivă radicală, ce include rezecția de ficat şi limfadenectomia regională.**

La o primă vedere, poate că pentru o leziune care nu interesează seroasa şi cu atât mai puțin parenchimul hepatic, rezecția hepatică ar putea părea o măsură de tratament excesivă. Trebuie însă menționat că majoritatea cancerelor de vezică biliară în stadiul II sunt încă descoperite întâmplător pe piesa de colecistectomie, iar colecistectomia de rutină, efectuată în plan subseros, plan care cu uşurință poate fi pierdut (disecția colecistului fiind mai aproape de mucoasă), are toate şansele să lase țesut neoplazic restant în patul hepatic al colecistului [59]. Se pune întrebarea cât de mult trebuie extinsă rezecția parenchimului hepatic pentru tumorile aflate în stadiul II. Inițial s-a considerat că pentru aceste tumori rezecția patului vezicii biliare pe o adâncime de 2 cm ar fi suficientă pentru siguranța oncologică („*wedge resection*”) [60, 61]. Această grosime de 2 cm a rezecției parenchimului patului vezicii biliare este însă foarte greu de menținut pe toată întinderea patului vezicii biliare şi uneori avem surpriza ca această adâncime a rezecției să nu poată fi menținută şi, pe alocuri, grosimea parenchimului rezecat să nu fie suficientă. În acest context mulți autori preferă rezecția segmentelor IVb şi V. Rezecția segmentelor IVb şi V este de preferat rezecției patului vezicular şi datorită faptului că s-a demonstrat că invazia subseroasă a peretelui vezicular poate fi urmată de micrometastaze precoce în aceste segmente, metastazarea având loc pe cale venoasă (vena cistică) [1]. Rezecția anatomică a acestor segmente este mai greu de efectuat, majoritatea chirurgilor preferând rezecția atipică (fig. 52.25).

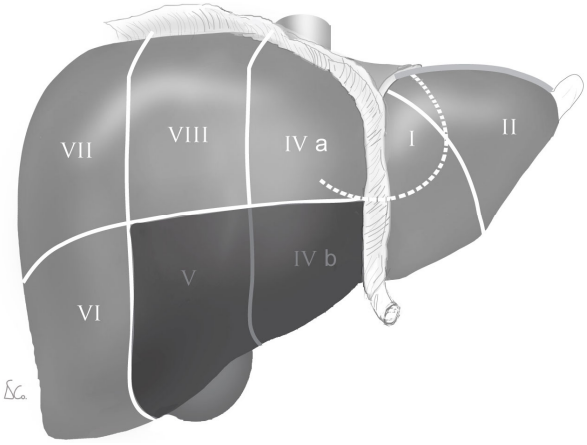


Figura 52.25. Schema rezecției segmentelor IVB şi V. Zona haşurată reprezintă segmentele ce se rezecă.

Dacă însă neoplasmul este localizat în zonele vezicii biliare care nu intră în contact cu parenchimul hepatic, atunci colecistectomia simplă poate fi suficientă, rezecția hepatică nemaifiind obligatorie [31]. Totuşi, datorită posibilității prezenței acestor micrometastaze în

segmentele IV şi V, chiar şi în aceste localizări ale neoplasmului, asocierea rezecției hepatice este mai sigură.

Asociat colecistectomiei şi rezecției hepatice (preferabil rezecția segmentelor V şi IVb decât rezecției patului hepatic) se practică şi limfadenectomia regională. S-a demonstrat că frecvența diseminării ganglionare neoplazice în cancerele vezicii biliare stadiul II atinge 50% [46, 62]. De-a lungul timpului limfadenectomia a evoluat: de la simpla ablație a ganglionului cistic, la limfadenectomia în pedicul, la grupele ganglionare celiac, pancreaticoduodenale superioare şi posterioare, interaorticocave şi mezenterice superioare. Importanța limfadenectomiei rezidă din faptul că este demonstrat clar că invazia ganglionară reprezintă cel mai important factor de prognostic [36]. Astfel, absența invaziei ganglionare determină o supraviețuire globală la 5 ani de 71%, pe când invazia ganglionilor din ligamentul hepatoduodenal, pancreaticoduodenali superiori şi artera hepatică comună scade supraviețuirea la 5 ani la 28%.

Pentru ca evidarea ganglionară în pediculul hepatic să fie cât mai eficientă, cât şi datorită faptului că ligamentul hepatoduodenal este relativ frecvent invadat, s-a propus rezecția de cale biliară (rezecție de hepatocoledoc din zona retroduodenală până la bifurcație) [63], care pare justificată în anumite condiții, nefiind practicată de rutină [64]. Rezecția de cale biliară pare justificată în condițiile localizării cancerului în segmentul infundibulo-cistic, când şansele de invazie a căii biliare principale sunt mari. De asemenea, rezecția pare justificată la pacienții cu operații anterioare în zona pediculului hepatic, cu multiple zone fibroase, cicatriciale, care nu permit o bună evidare a pediculului şi care uneori nu pot fi departajate clar de o leziune malignă [1].

În vederea unei cât mai eficiente evidări a ganglionilor retropancreatici s-a propus şi duodenopancreatectomia cefalică de rutină. Se pare ca mortalitatea şi morbididatea postoperatorie legate de o asemenea exereza complexă, corelată cu prognosticul bolii în stadiul II, nu aduce multe beneficii în privința supraviețuirii la distanță.

Majoritatea autorilor propun ca limfadectomia să cuprindă de rutină ganglionii pediculului hepatic, ganglionii arterei hepatice comune şi celiaci, ganglionii retroduodenali şi pancreaticoduodenali posteriori, interaorticocavi, dupa o prealabila manevra Kocher, şi dacă este posibil, ganglionii arterei mezenterice superioare [1, 65].

Ar fi de preferat ca tumorile din stadiul II să fie:

- recunoscute intraoperator, fie că este vorba de o colecistectomie deschisă sau laparoscopică (sunt studii care arată că laparoscopia efectuată în stadiul II, la bolnavi la care cancerul nu era diagnosticat preoperator, nu înrăutățeşte prognosticul acestor bolnavi în ceea ce priveşte supraviețuirea la distanță [45, 49]);
- diagnosticate prin examen extemporaneu;
- intervenția chirurgicală radicală să fie efectuată în aceeaşi şedință operatorie (rezecția segmentelor IVb şi V, limfadenectomie regională).

Acest lucru impune o examinare atentă din partea chirurgului a piesei de colecistectomie. Orice zona indurată, ulcerată, trebuie supusă examenului extemporaneu, numai astfel putându-se diagnostica leziunea neoplazică [1, 4, 46, 47].

În caz contrar, dacă leziunea nu este recunoscută şi diagnosticată intraoperator şi este o descoperire a examenului la parafină, reintervenția chirurgicală se impune, în vederea completării intervenției, cu rezecția hepatică a segmentelor IVb şi V şi limfadenectomie regională [30]. Necesitatea reintervenției radicale este demonstrată clar de faptul că rerezecția radicală este urmată de o supraviețuire la 5 ani, în cazul cancerelor în stadiul II, de 90%, comparativ cu supraviețuire după simpla colecistectomie care variază între 22% şi 40% [66–68].

Nerecunoaşterea neoplasmului intraoperator şi practicarea unei simple colecistectomii, pe lângă faptul ca într-un procent important de cazuri lasă țesut restant neoplazic în patul hepatic, poate fi urmată şi de diseminarea şi însămânțarea celulelor neoplazice în peritoneu, iar reintervenția cu viza radicalității poate diagnostica deja carcinomatoza peritoneală.

Datorită acestui risc al diseminării şi însămânțării peritoneale, se insistă foarte mult pe un diagnostic preoperator corect al stadializării

cancerului de vezică biliară. Orice imagine suspectă de cancer trebuie să alerteze chirurgul, care trebuie sa fie pregătit şi pentru o colecistectomie extensivă radicală. Dacă examinarea intraoperatorie indică posibilitatea neoplasmului de vezică biliară atunci puncţia cu ac fin, în vederea precizării diagnosticului, cât şi în vederea împiedicării diseminării tumorale ce poate avea loc în cursul unei colecistectomii, poate fi considerat procedeul preferat de primă intenţie [69].

Supravieţuirea la 5 ani a bolnavilor în stadiul II, cărora li s-a practicat colecistectomie extinsă, variază între 60 şi 88% [1, 17, 30, 35, 63, 66], comparativ cu supravieţuirea acelora cărora li s-a practicat colecistectomie simplă, care nu depăşesc la 5 ani 40% supravieţuire [1, 30, 66].

STADIUL III

Pentru cancerul vezicii biliare aflat în stadiul III (T3N1M0) atitudinea chirurgicală este aceeaşi: colecistectomie extinsă radicală (colecistectomie în bloc cu rezecţia segmentelor IVb şi V şi limfadenectomie regională) (fig. 52.26).

Figura 52.26. Aspectul ficatului restant după rezecţia segmentelor IVB şi V în bloc cu colecistul şi aspectul piesei extirpate (intraoperator).

STADIUL IV

Cancerul în stadiul IVA (T4N0M0, orice TN1M0) şi IVB fără metastaze la distanţă (orice TN2M0) este supus multor controverse în ceea ce priveşte tratamentul chirurgical. Merită un tratament cu viză de radicalitate, tratament ce impune o exereză complexă, în condiţiile în care ne putem aştepta la o mortalitate şi morbiditate mare postoperatorie, iar supravieţuirea la distanţă poate fi limitată, sau ne limităm la un tratament paleativ?

Beneficiul unei operaţii trebuie privit din mai multe puncte de vedere: al mortalităţii, al supravieţuirii la distanţă şi calităţii vieţii pacientului. Nu luăm în discuţie economicitatea actului medical, care uneori este foarte importantă.

Pentru tumorile aflate în acest stadiu, rezecţia segmentelor IVb şi V uneori nu mai este posibilă datorită invaziei hepatice masive a acestor tumori şi hepatectomia dreaptă extinsă se impune [70]. În ceea ce priveşte rezecţia de cale biliară principală, deşi mulţi chirurgi o practică de rutină [63], se consideră că nu trebuie efectuată de principiu pentru facilitarea evidării ganglionare regionale, rezecţia impunându-se numai în caz de invazie neoplazică a căii biliare [1, 64]. Duodenopancreatectomia cefalică poate fi luată în consideraţie dacă tumora invadează şi duodenul şi pentru a facilita evidarea grupelor ganglionare N2 [71]. Dacă iniţial rezecţia hepatică cu duodenopancreatectomia cefalică asociată (hepatoduodenopancreatectomia) a fost considerată o intervenţie mult prea riscantă (mortalitate mare şi morbiditate mare postoperatorie) şi fără mari benficii în ceea ce priveşte supravieţuirea postoperatorie, actualmente multe rezultate, în special ale chirurgilor japonezi, încep să contrazică acest lucru, supravieţuirea la 5 ani putând ajunge până la 40%, iar mortalitatea postoperatorie scăzând sub 5% [32, 70].

Nu toate seriile publicate au obţinut asemenea rezultate încurajatoare în tratamentul radical al cancerului de vezică biliară în stadiile III şi IV, rezultatele cele mai bune fiind obţinute de chirurgii japonezi.

TRATAMENTUL ADJUVANT ŞI NEOADJUVANT

Prognosticul pacienţilor cu cancer de vezică biliară, mai ales al acelora operaţi pentru stadii avansate, rămâne rezervat, în ciuda tratamentului chirurgical agresiv efectuat. De multe ori rezecţia se dovedeşte a fi paleativă şi, chiar când pare

radicală, este urmată deseori de recidive locale sau de apariţia metastazelor la distanţă. În condiţiile unui tratament chirurgical corect efectuat, se încearcă prelungirea supravieţuirii la distanţă prin utilizarea chimioterapiei şi radioterapiei.

Chimioterapia adjuvantă

Nu există un citostatic care să-şi fi dovedit cu claritate eficienţa în tratamentul cancerului de vezică biliară, citostaticele cele mai frecvent folosite fiind 5-FU, mitomicina, cisplatin, adriamicina, leucovorin şi gemcitabina. Acestea sunt administrate fie separat, fie în asociere. Administrate în asociere se pare că sunt mai eficiente în prevenirea recidivelor.

Asocierea chimioterapiei după rezecţia chirurgicală pare să îmbunătăţească rezultatele supravieţuirii la distanţă, chiar dacă rezecţia a fost paleativă, dar rezultatele sunt departe de a fi semnificative [72].

Radioterapia adjuvantă

Este folosită după rezecţia curativă sau paleativă a cancerului de vezică biliară. Aplicată sub forma radioterapiei intraoperatorii sau a radioterapiei externe, se pare că rezultatele sunt încurajatoare.

Deşi rezultatele tratamentului adjuvant nu îmbunătăţesc în mod substanţial supravieţuirea la distanţă, în absenţa unui alt tratament, chimioterapia şi/sau radioterapia sunt singurele mijloace care, în asociere cu un tratament chirurgical corect, pot prelungi viaţa pacienţilor.

În ceea ce priveşte tratamentul neoadjuvant, folosit în vederea diminuării tumorii şi convertirea ei într-un stadiu rezecabil, sunt citate cazuri în care chimioterapia sau radioterapia preoperatorie a fost benefică, pacientul beneficiind ulterior de rezecţie (în majoritatea cazurilor de hepatopancreatoduodenectomie) [73, 74].

TRATAMENTUL PALEATIV

Obiectivele tratamentului paleativ vizează diminuarea durerii, reducerea icterului, rezolvarea obstrucţiei digestive şi prelungirea vieţii bolnavului.

Cea mai bună paleaţie o reprezintă rezecţia, care este preferabil să fie realizată ori de câte ori este posibil. Rezecţia, asociată tratamentului adjuvant, poate oferi uneori supravieţuiri surprinzătoare, însă multe din cancerele de vezică biliară se prezintă în stadii de nerezecabilitate, fie datorită metastazelor la distanţă, fie datorită invaziei locale. În aceste cazuri durerea poate fi atenuată prin alcoolizări percutanate de plex celiac.

Icterul este preferabil de rezolvat prin stenturi plasate transtumoral, fie pe cale endoscopică, fie transparietohepatic [75]. Când aceste metode nu pot fi practicate, se indică tratament chirurgical:

- derivaţie hepatico-jejunală, dacă există segment neinvadat de cale biliară extrahepatică;
- colangio-jejunoanastomoza la nivelul segmentului VI sau preferabil la nivelul segmentului III, dacă invazia în pedicul este masivă;
- foraj transtumoral.

Stenoza digestivă înaltă (obstrucţie de duoden) sau joasă (invazie colonică) se rezolvă prin executarea unei gastroenteroanastomoze, respectiv a unei ileotransversoanastomoze.

Chimioterapia ca tratament paleativ, pentru tumorile nerezecabile, se pare că prelungeşte cu câteva luni supravieţuirea; radioterapia externă a dat în cazuri izolate rezultate surprinzătoare: luni sau chiar ani de supravieţuire [76].

BIBLIOGRAFIE

1. Bartlett DL: Tumours of the Gallbladder. In Surgery of the Liver and Biliary Tract. Blumgart LH, Fong Y (eds.). London, Churcill Livingstone, 993 – 1017,2000
2. Pitt HA, Grochow LB, Abrams RA: Cancer of the biliary tree. In Cancer: Principles and Practice of Oncology. DeVita VT, Helmann S, Rosenberg SA (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1114-1128, 1997.
3. Abi-Rached B, Neugut AI: Diagnostic and management issues in gallbladder carcinoma. Oncology (Huntingt) 9(1):19-24, 1995.
4. Setlacec D, Ionescu M: Tumorile căilor biliare extrahepatice. Bucureşti, Editura Medicală, 1992.
5. Gerota D: Patologia veziculei biliare. În Tratat de patologie chirurgicală. Proca E, Juvara I (eds.). Bucureşti, Editura Medicală 860-904, 1986.
6. Csendes A, Becerra M, Rojas J *et al*: Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases. J Gastrointest Surg 4(5):481-485, 2000.

7. Hasumi A, Matsui H, Sugioka A *et al*: Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreaticobiliary maljunction: reappraisal of nationwide survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 7(6):551-555, 2000.
8. Tuech JJ, Pessaux P, Aube C *et al*: Cancer of the gallbladder associated with pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation in a European patient. J Hepatobiliary Pancreat Surg 7(3):336-338, 2000.
9. Sheth S, Bedford A, Chopra S: Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. Am J Gastroenterol 95(6):1402-1410, 2000.
10. Elnemr A, Ohta T, Kayara M *et al*: Anomalous pancreaticobiliary ductal junction without bile duct dilatation in gallbladd cancerer. Hepatogastroenterology 48:382-386, 2001.
11. Uetsuji S, Okuda Y, Kwon AH *et al*: Gallbladder cancer with a low junction of the cystic duct or an anomalous pancreaticobiliary junction. Eur J Gastroenterol Hepatol 8(12):1213-1217, 1996.
12. Acalovschi M: Carcinomul veziculei biliare. În Tumorile căilor biliare. Cluj, Național 53-123, 1999.
13. Ogawa H, Funayama Y, Naito H *et al*: Gallbladder carcinoma complicating Crohn's disease. Am J Gastroenterol 96(1):263-264, 2001.
14. von Schonfeld J, Lange R, Bug R *et al*: Liver transplantation in a 29-year-old patient with gallbladder carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Z Gastroenterol 36(11):977-981, 1998.
15. FiricăTH, Grădinaru V, Rădulescu M: Tumori vegetante maligne ale căilor biliare. Chirurgia 17:1-5, 1969.
16. Maitra A, Tascilar M, Hruban RH *et al*: Small cell carcinoma of the gallbladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular pathology study of 12 cases. Am J Surg Pathol 25(5):595-601, 2001.
17. Tomono H, Fujioka S, Kato K *et al*: Hepatopancreato-duodenectomy for squamous cell carcinoma of the gallbladder. Hepatogastroenterology 47(34):945-947, 2000.
18. Ercolani G, Nagino M, Sano T *et al*: Advanced adenosquamous carcinoma of the gallbladder with bilio-biliary fistula: an uncommon case treated by hepatopancreatoduodenectomy. Hepatogastroenterology 46(27):1650-1654, 1999.
19. Velez AF, Penetrante RB, Spellman JE, Jr. *et al*: Malignant melanoma of the gallbladder: report of a case and review of the literature. Am Surg 61(12):1095-1098, 1995.
20. Higgins CM, Strutton GM: Malignant melanoma of the gall bladder--does primary melanoma exist? Pathology 27(4):312-314, 1995.
21. Yokoyama Y, Fujioka S, Kato K *et al*: Primary carcinoid tumor of the gallbladder: resection of a case metastasizing to the liver and analysis of outcomes. Hepatogastroen-terology 47(31):135-139, 2000.
22. Mizukami Y, Nagashima T, Ikuta K *et al*: Advanced endocrine cell carcinoma of the gallbladder: a patient with 12- year survival. Hepatogastroenterology 45(23):1462-1467, 1998.
23. Papotti M, Cassoni P, Sapino A *et al*: Large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: report of two cases. Am J Surg Pathol 24(10):1424-1428, 2000.
24. Eriguchi N, Aoyagi S, Noritomi T *et al*: Adeno-endocrine cell carcinoma of the gallbladder. J Hepatobiliary Pancreat Surg 7(1):97-101, 2000.
25. Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T *et al*: Hepatic metastases from carcinoma of the gallbladder. Cancer 75(8):2063-2068, 1995.
26. Fahim BR, McDonald RJ, Richards CJ *et al*: Carcinoma of the gallbladder. A studyof its modes of spread. Ann Surg 156(1):114-124, 1962.
27. Boerma EJ: Towards an oncological resection of gallbladder cancer. Eur J Surg Oncol 20:537-544, 1994.
28. Kimura W, Nagai H, Kuroda A *et al*: Clinicopathologic study of asimptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. Cancer 64:98-103, 1989.
29. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP *et al*: Manual for staging of cancer. Philadelphia, J.B.Lippincott 1988.
30. Bartlett DL: Gallbladder cancer. Semin Surg Oncol 19(2):145-155, 2000.
31. Yahanda AM: Hepatobiliary cancer. In The M.D. Anderson Surgical Oncology Book. Berger DH, Feig BV, Fuhrman GM (eds.). Houston, M.D.Anderson Cancer Center 194-223, 1995.
32. Todoroki T, Takahashi H, Koike N *et al*: Outcomes of aggressive treatment of stage IV gallbladder cancer and predictors of survival. Hepatogastroenterology 46(28):2114-2121, 1999.
33. Chijiiwa K, Noshiro H, Nakano K *et al*: Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese classification systems. World J Surg 24(10):1271-1276, 2000.
34. Muratore A, Polastri R, Bouzari H *et al*: Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation? Eur J Surg Oncol 26(2):160-163, 2000.
35. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG *et al*: Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. Ann Surg 224(5):639-646, 1996.
36. Kurosaki I, Hatakeyama K, Tsukada K: Long-term survival of patients with biliary tract cancers with lymph node involvement. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6(4):399-404, 1999.
37. Orlofff JM, Robinson TG: Tumors of the gallbladder. In Gastroenterology. Bockus (ed.). Philadelphia, W.B.Saunders Company 3677-3698, 1985.
38. Uchiyama K, Aida N, Shibuya T *et al*: Early carcinoma of the gallbladder accompanied by hemobilia: report of a case. Surg Today 28(7):763-767, 1998.
39. FiricăTH, Grăinaru V, Răulescu M: Considerații asupra hemoragiilor cu origine în vezicula biliară Chirurgia 19:769-773, 1970.
40. Iida F, Kajikawa S, Horigome N: Evaluation of imaging examination for hepatic invasion of carcinoma of the gallbladder and postoperative patient outcome. J Am Coll Surg 180(1):72-76, 1995.

41. Ohtani T, Shirai Y, Tsukada K *et al*: Spread of gallbladder carcinoma: CT evaluation with pathologic correlation. Abdom Imaging 21(3):195-201, 1996.
42. Frezza EE, Mezghebe H: Gallbladder carcinoma: a 28 year experience. Int Surg 82(3):295-300, 1997.
43. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G *et al*: Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc 50(5):659-663, 1999.
44. Friess H, Holzinger F, Liao Q *et al*: Surveillance of pre-malignant disease of the pancreatico-biliary system. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 15(2):285-300, 2001.
45. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A *et al*: Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of patients with gall bladder cancer. J Am Coll Surg 191(2):158-163, 2000.
46. Karwasra RK, Yadav V, Garg P *et al*: Implantation malignancy after laparoscopic cholecystectomy. Indian J Gastroenterol 20(1):36 2001.
47. Frauenschuh D, Greim R, Kraas E: How to proceed in patients with carcinoma detected after laparoscopic cholecystectomy. Langenbecks Arch Surg 385(8):495-500, 2000.
48. Nakagawa S, Tada T, Furukawa H *et al*: Late-type recurrence at the port site of unexpected gallbladder carcinoma after a laparoscopic cholecystectomy: report of a case. Surg Today 30(9):853-855, 2000.
49. Suzuki K, Kimura T, Ogawa H: Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 14(8):712-716, 2000.
50. Sarli L, Costi R, Pietra N *et al*: Incidental gallbladder cancer at laparoscopy: a review of two cases. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 9(6):414-417, 1999.
51. Sailer M, Debus S, Fuchs KH *et al*: Peritoneal seeding of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 9(12):1298-1300, 1995.
52. Copher JC, Rogers JJ, Dalton ML: Trocar-site metastasis following laparoscopic cholecystectomy for unsuspected carcinoma of the gallbladder. Case report and review of the literature. Surg Endosc 9(3):348-350, 1995.
53. Arnaud JP, Casa C, Georgeac C *et al*: Primary carcinoma of the gallbladder–review of 143 cases. Hepatogastro-enterology 42(6):811-815, 1995.
54. North JH, Jr., Pack MS, Hong C *et al*: Prognostic factors for adenocarcinoma of the gallbladder: an analysis of 162 cases. Am Surg 64(5):437-440, 1998.
55. Yamaguchi K, Tsuneyoshi M: Subclinical gallbladder carcinoma. Am J Surg 163:382-386, 1992.
56. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K *et al*: Innaparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple colecystectomy. Ann Surg 215:326-331, 1992.
57. Yamaguchi K, Chijiiwa K, Ichimiya H *et al*: Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 131(9):981-984, 1996.
58. Wibbenmeyer LA, Wade TP, Chen RC *et al*: Laparoscopic cholecystectomy can disseminate in situ carcinoma of the gallbladder. J Am Coll Surg 181(6):504-510, 1995.
59. Chijiiwa K, Nakano K, Ueda J *et al*: Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. J Am Coll Surg 192(5):600-607, 2001.
60. Ruckert JC, Ruckert RI, Gellert K *et al*: Surgery for carcinoma of the gallbladder. Hepatogastroenterology 43(9):527-533, 1996.
61. Mondragon SR, Saldivar MC, Castillero Pinilla CM *et al*: [Primary carcinoma of the gallbladder]. Rev Gastroenterol Mex 62(3):189-193, 1997.
62. Shimada H, Endo I, Fujii Y *et al*: Appraisal of surgical resection of gallbladder cancer with special reference to lymph node dissection. Langenbecks Arch Surg 385(8):509-514, 2000.
63. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I *et al*: Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. Surgery 120(5):816-821, 1996.
64. Kosuge T, Sano K, Shimada K *et al*: Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? Hepatogastroenterology 46(28):2133-2137, 1999.
65. Noie T, Kubota K, Abe H *et al*: Proposal on the extent of lymph node dissection for gallbladder carcinoma. Hepatogastroenterology 46(28):2122-2127, 1999.
66. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K *et al*: Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long term results. Ann Surg 216:565-568, 1992.
67. Schauer RJ, Meyer G, Baretton G *et al*: Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. Langenbecks Arch Surg 386(2):110-117, 2001.
68. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH: Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. Ann Surg 232(4):557-569, 2000.
69. Azuma T, Yoshikawa T, Araida T *et al*: Intraoperative evaluation of the depth of invasion of gallbladder cancer. Am J Surg 178(5):381-384, 1999.
70. Nakamura S, Suzuki S, Konno H *et al*: Outcome of extensive surgery for TNM stage IV carcinoma of the gallbladder. Hepatogastroenterology 46(28):2138-2143, 1999.
71. Paquet KJ: Appraisal of surgical resection of gallbladder carcinoma with special reference to hepatic resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg 5(2):200-206, 1998.
72. Breadwell TA, Hardin W.J.: Primary carcinoma of the gallbladder. The role of adjunctive therapy in its treatment. Am J Surg 34:703-706, 1976.
73. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M *et al*: Intraportal stent placement combined with right portal vein embolization against advanced gallbladder carcinoma. Surg Today 28(8):862-865, 1998.
74. Lai DT, Storey DW, Waugh R *et al*: Induction chemotherapy via hepatic artery for gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol 21(6):690-691, 1995.
75. Vij JC, Govil A, Chaudhary A *et al*: Endoscopic biliary endoprosthesis for palliation of gallbladder carcinoma. Gastrointest Endosc 43(2 Pt 1):121-123, 1996.
76. Uno T, Itami J, Aruga M *et al*: Primary carcinoma of the gallbladder: role of external beam radiation therapy in patients with locally advanced tumor. Strahlenther Onkol 172(9):496-500, 1996.

Capitolul 53
PATOLOGIA CHIRURGICALĂ A SPLINEI

CĂTĂLIN VASILESCU, OANA STĂNCIULEA

INTRODUCERE

Lămurirea rolului splinei în imunitate a dus la restrângerea indicațiilor de splenectomie totală în favoarea chirurgiei splenice conservatoare. În abordul traumatismelor splenice, tratamentul conservator ocupă locul central. În cadrul indicațiilor hematologice se discută care anume afecțiuni beneficiază de splenectomie parțială şi care anume este volumul de parenchim splenic care, pe de o parte conservă funcția splinei, iar pe de altă parte corectează manifestările bolii pentru care se indică splenectomia. Abordul laparoscopic este utilizat din ce în ce mai frecvent (spline de până la 25 de centimetri) fapt posibil datorită dezvoltării instrumentarului de hemostază folosit în chirurgia laparoscopică.

Splina este un organ intens vascularizat, cu o formă asemănătoare boabei de cafea, cu origine mezodermală, situată în cadranul superior stâng al abdomenului loja splenică. Suprafața abdominală a diafragmului separă splina de pleură, lobul pulmonar inferior stâng şi de coastele adiacente 9, 10 şi 11. Pe lângă diafragm, are raporturi cu stomacul, flexura splenică a colonului, rinichiul stâng şi coada pancreasului. Splina normală are dimensiuni de aproximativ 12/7/4 cm cu o greutate medie de 150 grame şi nu poate fi decelată prin palpare.

Splina este fixată în loja splenică prin prezența mai multor ligamente. Ligamentele splenocolic şi splenofrenic sunt de obicei avasculare. Ligamentul splenorenal se extinde de la rinichiul stâng spre hilul splinei în doua foițe care conțin vasele splenice şi coada pancreasului. Aceste două foițe se continuă anterior şi superior spre marea curbură a stomacului, formând ligamentul gastrosplenic, care conține vasele gastrice scurte. Ligamentele de obicei avasculare, pot conține, în anumite condiții patologice, vase de calibru important (hipertensiune portală, mielofibroză) [1, 2].

HISTOLOGIE

Splina este un organ limfoid care are o structură vasculară şi mezenchimatoasă, cu importantă participare limfatică. Este învelită la exterior de o capsulă fibroelastică subțire de câțiva milimetri, ce realizează în interiorul organului, prin prelungirile pe care le trimite, o rețea trabeculară ce penetrează pulpa splenică, în care se găsesc cele două principale componente: pulpa roşie şi pulpa albă. Pulpa roşie (77% din parenchimul splinei) este alcătuită din cordoane de celule reticulate şi sinusuri venoase care constituie sediul sechestrării şi distrugerii particulelor străine şi celulelor anormale. Pulpa albă (19% din parenchimul splenic) este constituită din țesut limfatic şi histiocitar prin care splina îşi exercită rolul în imunitate; sunt incluse aici limfocitele T adiacente arterei centrale, înconjurate de o zonă cu foliculi limfocitari bogați în limfocite B şi în celule reticulare cu importanță în prezentarea antigenelor. Interfața dintre pulpa albă şi pulpa roşie este cunoscută ca zona marginală [3].

VASCULARIZAȚIA SPLINEI

Vascularizația splinei este asigurată de artera splenică, având originea în trunchiul celiac, care

are un traiect tortuos la nivelul marginii superioare a pancreasului (datorită acestui fapt având o lungime variabilă de 8–32 cm). Ramurile arterei splenice sunt: ramuri pancreatice, arterele gastrice scurte, artera gastro-epiplooică stângă şi ramuri terminale care iau naştere în ligamentul splenorenal, înainte de a intra în hilul splinei. Artera splenică se divide la nivelul hilului splenic în ramuri lobare, cel mai frecvent două: artera lobară inferioară şi artera lobară superioară (86% din cazuri). Mai puţin frecvent, pot exista 3 ramuri, în acest caz fiind şi o arteră lobară medie (12% din cazuri). Artera lobară inferioară este mai mică decât artera lobară superioară. Arterele provenite din prima diviziune a arterei splenice se divid la rândul lor în 3–5 ramuri segmentare care vascularizează fiecare un anumit segment splenic. Între aceste teritorii splenice (în 94% din cazuri sunt în număr de 3 până la 5) există planuri relativ avasculare, care permit efectuarea rezecţiilor parţiale de splină. Artera splenică, arterele lobare şi segmentare sunt însoţite de venele omonime [4–8].

FUNCŢIILE SPLINEI

– *Funcţia imună*. Splina joacă un rol major atât în imunitatea specifică, cât şi nespecifică. În imunitatea nespecifică splina participă prin producţia de mediatori imuni implicaţi în îndepărtarea bacteriilor. Bacteriile formează împreună cu complementul, complexe imune circulante care sunt eliminate la nivelul ficatului şi splinei. Splina joacă un rol important în producerea complementului. Celulele fagocitice mononucleare produc properdina şi tuftsina. Properdina este o opsonină cu rol în activarea căii alterne a complementului. Tuftsina stimulează producerea de IL-1 şi iniţiază fagocitoza.

– *Funcţia de filtrare a sângelui*. Splina acţionează ca un filtru, îndepărtând anumite antigene, complexe imune, germeni şi celule îmbătrânite, care sunt captate prin fagocitoză sau pinocitoză de către macrofage şi polinucleare.

– *Funcţia de rezervor celular*. Splina depozitează în condiţii normale, aproximativ 30% din numărul total de trombocite, care sunt eliberate în circulaţie ca răspuns la anumiţi stimuli. În anumite afecţiuni – hipertensiunea portală – splina poate reţine până la 90% din trombocite, cu trombocitopenie consecutivă.

– *Rol în metabolismul fierului*. Fierul rezultat din degradarea hematiilor este transportat către măduvă, unde este refolosit pentru producţia de noi hematii.

– *Funcţia endocrină*. Splina are rol inhibitor asupra unor glande endocrine aflate sub control tropinic hipofizar: tiroidă, suprarenale şi gonade. Produce, de asemenea, substanţe cu acţiune endocrină: hormonul splenic inhibitor, hormonul splenic glicolitic, spleninele A şi B, trombocitopenul.

– *Organ hematopoietic fetal* (produce celule în timpul vieţii fetale) [6, 9].

EXAMINAREA CLINICĂ A SPLINEI

Splina normală nu este palpabilă ci doar percutabilă. La examenul fizic se poate aprecia şi stadializa dimensiunea splinei după următoarea clasificare:

CLASIFICAREA HACKETT
ÎN SPLENOMEGALIE

Gradul 0 – splina nepalpabilă chiar şi în inspir profund

Gradul 1 – splina palpabilă la rebordul costal în inspir profund

Gradul 2 – splina palpabilă la jumătatea distanţei dintre rebordul costal şi orizontala ce trece prin ombilic

Gradul 3 – splina palpabilă ce depăşeşte jumătatea distanţei dintre rebordul costal şi orizontala ce trece prin ombilic, fără a depăşi această orizontală

Gradul 4 – splina palpabilă dincolo de orizontala ce trece prin ombilic, fără a depăşi jumătatea distanţei dintre aceasta şi simfiza pubiană

Gradul 5 – splina palpabilă, dincolo de reperul de mai sus.

Constatarea splenomegaliei la examenul fizic se poate însoţi de semne şi simptome abdominale

sau toracice: dureri vagi (senzația de greutate) în hipocondrul stâng, tulburări de tranzit, asimetria hipocondrului stâng (bombare variabilă) şi/sau: dispnee, nevralgii intercostale, dureri iradiate în umărul stâng [2].

EXAMENELE IMAGISTICE

Apreciază dimensiunile splinei cu mai mare acurateţe decât examenul fizic punând în evidenţă prezenţa de leziuni solide sau chistice (chiste, abcese, investigare, extensie, leziuni splenice din traumatisme, prezenţa splinelor accesorii, prezenţa adenopatiilor abdominale sugestive pentru limfoame; apreciază raporturile acestor formaţiuni cu organele învecinate. De asemenea, sub ghidaj imagistic se pot efectua diverse procedee terapeutice (puncţii).

Ecografia este cea mai eficientă metodă imagistică deoarece este rapidă, uşor repetabilă, şi se practică de rutină la pacienţii la care se intenţionează o splenectomie. Sensibilitatea în detectarea leziunilor splinei este de 98%.

Computer tomografia oferă o rezoluţie superioară la un cost mai ridicat; are un rol deosebit în diagnosticarea şi reevaluarea extensiei leziunilor splenice posttraumatice [10].

Rezonanţa magnetică nu oferă date suplimentare în privinţa detectării anomaliilor anatomice.

Scintigrafia cu ^{99m}Tc indică localizarea şi dimensiunile splinei, fiind îndeosebi utilă pentru localizarea splinelor accesorii, la care ecografia nu are o sensibilitate mare de detecţie. Este folosită postoperator, pentru demonstrarea splenozei şi pentru evaluarea funcţiei fagocitare a splinei restante după splenectomiile parţiale [11, 12].

Angiografia nu aduce informaţii diagnostice utile, dar poate fi o metodă terapeutică; prin angiografie se poate realiza embolizarea ramurilor arterei splenice în sângerările din traumatisme sau embolizarea arterei splenice presplenectomie în cazurile în care splenomegalia depăşeşte 20 de centrimetri [13–15].

INVESTIGAREA FUNCŢIEI SPLINĂ-ASPLENIE/HIPERSPLENISM

Principalele manifestări în asplenie sunt:

- eritroblaşti în circulaţie
- prezenţa de corpusculi *Howell Jolly*
- număr ridicat de trombocite (risc crescut de tromboză)
- leucocitoză
- susceptibilitate crescută la infecţii
- sinteza scăzută de IgM.

Hipersplenismul este sindromul caracterizat prin splenomegalie asociată cu citopenie pe una sau mai multe linii celulare, celularitate normală sau hiperplastică în măduvă şi *turnover* crescut al celulelor afectate. Este de menţionat faptul că gradul splenomegaliei nu se corelează cu severitatea hipersplenismului. Mecanismul apariţiei citopeniei în hipersplenism este reprezentat de sechestrarea şi distrucţia la nivelul splinei. În hipersplenism întâlnim:

- disconfort abdominal
- trombocitopenie şi/sau leucopenie
- reducerea duratei de viaţă a eritrocitelor
- anemie prin diluţie
- semne de hipertensiune portală [1, 6].

SPLENECTOMIA

Indicaţia şi mai ales rezultatul splenectomiei sunt rezultatul unei munci de echipă între hematolog, pediatru, gastroenterolog, radiolog şi chirurg. În ultima vreme, există tendinţa de reevaluare a indicaţiilor de splenectomie, având în vedere îndeosebi riscul infecţiilor fulminante postsplenectomie, ceea ce a dus la practicarea, pe cât posibil, a unor intervenţii de tip conservator, mai ales la copii. De asemenea, a fost reevaluată indicaţia de splenectomie în traumatismele splenice odată cu apariţia posibilităţii urmăririi imagistice a pacienţilor stabili hemodinamic şi cu un grad redus al leziunii splenice la examenul computer tomografic.

Indicaţia de splenectomie îmbracă un caracter de urgenţă în următoarele situaţii:

- traumatisme splenice cu instabilitate hemodinamică
- abces splenic cu sindrom septic
- anevrisme rupte
- infarct splenic (torsiune de pedicul)
- ocluzie intestinală (compresiune pe segmentele tubului digestiv)

– tromboza venei splenice cu varice gastrice rupte.

În cadrul indicațiilor elective de splenectomie, marea majoritate se adresează afecțiunilor hematologice benigne sau maligne

– purpura trombocitopenică imună
– sferocitoza ereditară
– anemia hemolitică autoimună şi alte anemii hemolitice congenitale
– purpura trombocitopenică trombotică
– sindromul Felty
– metaplazia mieloidă
– leucemia granulocitară cronică
– leucemia limfatică cronică
– leucemia cu „celule păroase”
– boala Gaucher
– boala Nieman-Pick
– ciroza cu hipertensiune portală şi hipersplenism
– splenopatii parazitare (chistul hidatic splenic, malaria, schistosomiaza, leishmanoza)
– tuberculoza splenică
– tumori splenice benigne şi maligne (primare şi secundare).

O altă indicație o reprezintă splenectomia diagnostică în care splenectomia este etapa finală a algoritmului diagnostic.

În cadrul unor intervenții chirurgicale cu altă indicație: şunt spleno-renal proximal, esofagoplastie (Gavriliu) se practică splenectomia tactică. De la apariția splenectomiei laparoscopice, indicațiile splenectomiei deschise au fost mult reduse, rămânând valabile: ablația splinelor de peste 25 cm şi tratamentul traumatismelor splenice la care tratamentul conservator nu a dat rezultate [1, 2, 16–20].

RĂSPUNSUL HEMATOLOGIC POST-SPLENECTOMIE

Post-splenectomie apar o serie de modificări hematologice:

– eritrocitele suferă în special modificări de volum, de suprafață şi pot prezenta incluziuni citoplasmatice: macrocite (Howell-Jolly şi Heinz), siderocite, leptocite, eritrocite vacuolizate.
– trombocitoza – creşterea valorilor trombocitelor încă din prima zi postoperator putând ajunge în câteva zile la valori de 1–1,5 milioane/mmc ce se pot menține o perioadă îndelungată (până la un an) făcând necesară profilaxia antitrombotică. În anemiile hemolitice trombocitoza postoperatorie poate atinge valori de 2–3 milioane/mmc
– leucocitoză cu valori între 10 000–30 000 mmc; în câteva luni aceasta este înlocuită de limfocitoză cu monocitoză [1, 21].

COMPLICAȚIILE SPLENECTOMIEI

Complicații chirurgicale

– Hemoragiile intra- şi postoperatorii sunt responsabile de mortalitatea relativ crescută a splenectomiei în anumite afecțiuni, în special boli limfoproliferative şi mieloproliferative. De asemenea, riscul de hemoragie este considerabil crescut în afecțiunile cu afectare hepatică concomitentă în care este afectată coagularea – hipersplenismul secundar cirozei hepatice. O incidență crescută a sângerării se înregistrează la pacienții la care preoperator numărul de trombocite este mai mic de 50 000.
– Abcesul subfrenic: hemoragia postoperatorie poate conduce la formarea unui hematom subfrenic care se poate infecta secundar, conducând la constituirea abcesului subfrenic. Majoritatea abceselor subfrenice pot fi rezolvate prin drenaj percutanat [6].
– tromboza de ax splenoportal. Tromboza de venă splenică apare cu o incidență relativ crescută după splenectomie, fără însă a avea expresie clinică. Au fost identificați o serie de factori ce se asociază cu risc crescut de tromboză de venă portă postsplenectomie: splenomegalia masivă, trombocitoză, bolile mieloproliferative şi anemia hemolitică. În aceste circumstanțe se indică monitorizarea ecografică Doppler postoperatorie. Forma clinică de prezentare este nespecifică, putându-se întâlni: dureri abdominale difuze, febră, diaree, hematemeză sau melenă. În lipsa tratamentului pot apărea complicații

grave: infarctul intestinal. Tratamentul constă în administrarea de heparină cu greutate moleculară mică [22, 23].

- Leziuni ale organelor de vecinătate, în special leziuni de coadă de pancreas. Coada pancreasului este în 30% din cazuri în contact direct cu splina [7]. Evidențierea unei colecții subfrenice postsplenectomie trebuie să ridice suspiciunea de leziune pancreatică. Se indică tomografie computerizată care poate arăta leziuni de pancreatită acută sau o colecție de tip pseudochist pancreatic. Nivelul amilazelor din lichidul puncționat sub control imagistic, documentează acest tip de leziune. Alte tipuri de leziuni întâlnite sunt cele gastrice, colonice, leziuni de glandă suprarenală, leziuni de diafragm cu pneumotorax [24].
- ocluzie intestinală, complicație datorată aderențelor postoperatorii.

Complicații generale

Complicații pulmonare

Cea mai frecventă complicație pulmonară este atelectazia de lob inferior stâng, care apare cu o incidență de 16%; alte complicații sunt pleurezia şi pneumonia.

Complicații infecțioase

Cea mai de temut complicație care poate apărea după splenectomie este sindromul de infecție fulminantă post splenectomie (*Overwhelming postsplenectomy infection – OPSI*).

Sindromul de infecție fulminantă postsplenectomie este caracterizat printr-un debut brusc şi o evoluție rapidă a infecției. În ciuda medicației antibiotice cu spectru larg şi a măsurilor energice de terapie intensivă, mortalitatea în literatură variază între 50–70%, marea majoritate decedând în primele 48 de ore de la internarea în spital.

Riscul de apariție este crescut, în special în primii ani de la intervenția chirurgicală, putând apărea însă şi la un interval de 30 de ani. După splenectomia totală riscul de OPSI este estimat la 3–5 %, iar la copii de până la 5 ani, este de 4 ori mai mare. Principalii agenți etiologici sunt: *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* şi *Haemofilus influenzae*. Meningita şi pneumonia pot însoți OPSI în 50% din cazuri. Apariția manifestărilor abdominale trebuie să atragă atenția asupra diagnosticului posibil de OPSI. Evoluția rapidă până la şoc septic însoțit de hipotensiune şi anurie, fac din acest sindrom o mare urgență medicală. Complicațiile tardive sunt reprezentate de: amputații consecutive gangrenei, surditate asociată meningitei sau osteomielitei mastoide, insuficiență aortică secundară endocarditei.

Tratament. Datorită etiologiei în principal pneumococice, penicilina cu administrare intravenoasă este tratamentul de elecție. În cazul tulpinilor rezistente la penicilină se administrează cefalosporine de generația a III-a (ceftriaxona).

Profilaxia OPSI se poate realiza prin:

- profilaxia antibiotică: penicilină, amoxicilină; eritromicină la pacienții alergici
- vaccinările: antipneumococice, antimeningococice, anti-*Haemophilus influenzae* tip B care se administrează preoperator la toți pacienții la care va fi efectuată o splenectomie electivă.
- efectuarea, pe cât posibil, de intervenții de tip conservator: splenorafie, splenectomie subtotală, grefe de țesut splenic [9, 25, 26].

SPLENECTOMIA PARȚIALĂ

Având în vedere riscurile splenectomiei totale, indicațiile clasice de splenectomie au fost reevaluate:

Indicațiile splenectomiei parțiale

- Traumatisme splenice ce îndeplinesc următoarele criterii: stabilitate hemodinamică, fără alte leziuni abdominale asociate, fără traumatisme craniene asociate, la pacienții fără tulburări de coagulare şi la care CT-ul confirmă leziunea splenică izolată [16, 27].
- indicații elective:
  - chiste splenice neparazitare [28]
  - tumori splenice benigne
  - tumori splenice pseudoinflamatorii
  - hipertensiunea portală [29]
  - indicații hematologice

- boala Gaucher [30]
- talasemia majoră [31]
- microsferocitoză ereditară [32–36]
- leucemia cronică mielogenă
- siclemie [37]
- mielofibroză şi metaplazie mieloidă [38].

Pentru splenectomiile efectuate cu indicaţie hematologică se discută problema „masei critice" de ţesut splenic ce trebuie conservat, care, pe de o parte trebuie să corecteze manifestările bolii, iar pe de altă parte să conserve funcţia imună a splinei. Astfel, în microsferocitoza ereditară, volumul parenchimului splenic conservat trebuie să fie în jur de 10–15% din volumul iniţial al splinei.

Splenectomia subtotală se poate practica cu conservarea polului superior splenic (cu vascularizaţie bazată pe ultima sau ultimele două vase gastrice scurte) sau cu conservarea polului inferior splenic (cu vascularizaţie bazată pe ramul ascendent din artera gastroepiplooică stângă). Tehnica cu prezervarea polului inferior splenic prezintă avantajul unei mai bune aprecieri intraoperatorii a volumului parenchimului splenic restant.

Splina restantă creşte în volum pe parcursul primilor ani postoperator, fără ca acest lucru să aibă impact asupra status-ului hematologic.

Complicaţiile specifice acestei tehnici sunt sângerarea de la nivelul tranşei de secţiune splenice şi torsiunea de pedicul cu necroză splenică secundară. Aceste complicaţii pot fi evitate prin fixarea fragmentului splenic conservat într-o „pungă" confecţionată din marele epiploon [35, 36].

Viabilitatea fragmentului splenic se controlează postoperator prin ecografie Doppler. Scintigrafia cu Tc arată captarea trasorului la nivelul lojei splenice şi demonstrează păstrarea funcţiei fagocitare a splinei.

În continuare, ne vom referi pe scurt la cele mai frecvente indicaţii de splenectomie din practica medicală, precum şi la momentul în care este indicată splenectomia în decursul evoluţiei bolii.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ

Purpura trombocitopenică idiopatică este o afecţiune caracterizată prin scăderea numărului de trombocite circulante, prezenţa megacariocitelor la nivelul măduvei şi durata de viaţă redusă a trombocitelor. Boala poate avea un debut acut (mai frecvent la copii) sau cronic. Clinic, pacienţii prezintă echimoze sau petesii, sângerări gingivale, sângerări vaginale, gastrointestinale, hematurie. Dimensiunile splinei sunt normale.

Tratamentul depinde de vârsta, severitatea bolii, durata bolii şi forma clinică. În formele medii şi severe de boală, administrarea de corticosteroizi duce la remisiunea bolii la 70–80% din pacienţi. Dacă după 6 luni de tratament cu corticosteroizi nu se reuşeşte obţinerea unui număr de trombocite acceptabil dacă boala recade după remisiunea iniţială la corticosteroizi sau la pacienţii corticoid-dependenţi, se indică splenectomia laparoscopică. Ratele de răspuns după splenectomie la copii cu PTI cronică sunt în jur de 70–75%. Rata de răspuns este mai mică la copii cu PTI secundar şi la cei cu complexe autoimune (sindrom Evans). Tratamentul lipsei de răspuns la splenectomie constă în medicaţie imunosupresoare (vincristina, azatioprina) [39, 40].

MICROSFEROCITOZA EREDITARĂ

Microsferocitoza ereditară este cea mai frecventă formă de anemie hemolitică moştenită; ea are la baza un defect de membrană al eritrocitului, datorat existenţei unor proteine anormale. Eritrocitele deformate (sferocite) sunt fagocitate de macrofagele splenice; ceea ce duce la hemoliza cronică şi incidenţa crescută a litiazei biliare.

Clinic pacienţii prezintă splenomegalie moderată, subicter scleral şi anemie. Diagnosticul se bazează pe evidenţierea sferocitelor pe frotiul de sânge şi pe testele de fragilitate osmotică. Numărul de reticulocite este crescut la 5–20%. Se asociază cu litiaza veziculară la 85% din adulţi. Boala are o evoluţie cronică cu pusee de acutizare. Splenectomia este indicată în formele medii şi severe de boală. În prezenţa litiazei veziculare se asociază colecistectomia. Studii recente au arătat că splenectomia totală poate fi înlocuită cu succes în această boală cu splenectomia subtotală, care conservă funcţia imună a splinei. Se recomandă conservarea a 10–15% din volumul iniţial al splinei. Este indicat, de asemenea, abordul laparoscopic [35, 36, 41].

ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE

Anemiile hemolitice autoimune sunt caracterizate prin prezența de autoanticorpi împotriva antigenelor de pe suprafața eritrocitelor, care conduc la scăderea duratei de viață a acestora. În funcție de temperatura la care autoanticorpii își exercită efectul, sunt clasificate în anemii hemolitice cu autoanticorpi la cald şi anemii hemolitice cu autoanticorpi la rece. Se diagnostichează mai frecvent la femei, după vârsta de 50 de ani Diagnosticul constă în primul rând, în demonstrarea anemiei normocrome, a reticulocitozei (peste 10%) şi creşterea bilirubinei indirecte. După ce hemoliza a fost demonstrată, se practică un test Coombs direct, în care sângele pacientului se pune în contact cu anticorpi de tip IgM sau IgG. Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi. Indicațiile splenectomiei sunt reprezentate de: lipsa de răspuns la tratamentul medical, intoleranța la administrarea de corticosteroizi şi necesitatea administrării de doze mari pentru a obține un răspuns pozitiv. Rata de răspuns după splenectomie este în jur de 80%. Răspunsul post-splenectomie este mai bun în anemia hemolitică cu anticorpi la cald. Tratamentul lipsei de răspuns la splenectomie se bazează pe medicație imunosupresoare (azatioprina, ciclofosfamida) [42, 43].

SINDROMUL FELTY

Sindromul Felty este o complicație a artritei reumatoide ce evoluează cu splenomegalie şi neutropenie. Splenectomia se adresează acelor pacienți care prezintă neutropenie refractară la tratamentul medical, fiind de obicei urmată de rezultate pozitive. Sunt citate şi cazuri de remisie a artritei reumatoide postsplenectomie [44].

BOALA GAUCHER

Boala Gaucher este o maladie cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin deficiență de beta-glucozidază, o enzimă lizozomală care are rol în degradarea glucocerebrozidelor sfingolipidice. Rezultatul acestei deficiențe este acumularea lipidelor la nivelul pulpei albe splenice, ficat şi măduva osoasă. Splenectomia are indicație la pacienții cu splenomegalie masivă însoțită de hipersplenism [45].

Splenectomia subtotală, care conservă aproximativ 10% din volumul inițial al splinei aduce beneficul conservării funcției imune în această afecțiune [30, 46].

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ TROMBOTICĂ

Purpura trombocitopenică trombotică este un sindrom caracterizat prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, anomalii neurologice, febră şi disfuncție renală. Criteriile de diagnostic sunt: trombocitopenia, prezența schistocitelor-hematii denaturate, nivele de LDH crescute după excluderea altor cauze de trombocitopenie. Nu există un test patognomonic de diagnostic. Lăsată netratată, boala are o evoluție fatală. Supraviețuirea a fost mult îmbunătățită de la introducerea plasmaferezei, terapiei cu antiagregante (dipiridamol, aspirină) şi corticoizi. Splenectomia se adresează cazurilor ce nu răspund la tratamentul medical [47].

BOALA NIEMAN-PICK

Boala Nieman-Pick este o tezaurismoză cu transmitere autozomal recesivă ce are ca rezultat acumularea de sfingolipide în celulele sistemului reticuloendotelial. Boala se caracterizează printr-o deteriorare progresivă a sistemului nervos central şi acumulări viscerale de colesterol şi sfingomielină. Prognosticul bolii este rezervat, boala evoluând cu grave afectări neurologice. Splenectomia are indicații în cazurile cu splenomegalie masivă.

LEUCEMIA CU „CELULE PĂROASE” („*hairy cell leukemia*”)

Leucemia cu „celule păroase” este o boală limfoproliferativă clonală a limfocitelor B care prezintă pe suprafața lor prelungiri citoplasmatice. Boala se asociază cu splenomegalie, pancitopenie şi infiltrație cu celule tipice a măduvei şi splinei. Splenectomia se adresează cazurilor cu splenectomie şi pancitopenie severă, rata de răspuns fiind în jur de 60–70%, cu un răspuns ce se menține în medie 20 de luni [48].

Leucemia limfatică cronică

Este cea mai frecventă leucemie cronică în Europa. Există două tipuri de LLC, tipul B (95% din cazuri) şi tipul T (5% din cazuri). Diagnosticul constă în evidenţierea limfocitozei în sânge şi măduva osoasă care este normocelulară sau hipercelulară. Tratamentul constă în agenţi alkilanţi, corticosteroizi, iradiere. Splenectomia este indicată în cazurile cu pancitopenie severă şi în cazurile care nu răspund la chimioterapie. Rata de răspuns la splenectomie este în jur de 60–80%. Rezultate bune în controlul bolii au fost obţinute şi după practicarea splenectomiei subtotale [2, 49].

Leucemia granulocitară cronică

Indicaţiile splenectomiei în leucemia granulocitară cronică sunt: splenomegalia masivă cu fenomene compresive, cazurile cu citopenie severă, rupturi spontane de splină.

Mielofibroza cu metaplazie mieloidă

Mielofibroza cu metaplazie mieloidă este o boală mieloproliferativă cronică caracterizată prin splenomegalie, fibroza măduvei osoase, prezenţa eritrocitelor deformate, prezenţa în sânge de celule imature din seria granulocitară. Tratamentul constă în chimioterapie şi corticoterapie. Splenectomia este indicată în cazurile cu splenomegalie masivă, în cazurile cu citopenie severă, în cazurile cu necesar transfuzional ridicat şi în hipertensiunea portală. Intervenţia chirurgicală se asociază cu mortalitate şi morbiditate ridicate.

MALFORMAŢIILE CONGENITALE ALE SPLINEI

ANOMALII DE NUMĂR: ASPLENIA, HIPOSPLENIA, POLISPLENIA, SPLINELE ACCESORII

Asplenia reprezintă absenţa congenitală a splinei. Se asociază frecvent cu anomalii cardiace.

Polisplenia îşi are originea în tipul dezvoltării embrionare a splinei, când multiple fragmente splenice rămân izolate, fără a comunica între ele.

Splinele accesorii reprezintă cea mai frecventă anomalie embriologică a splinei. Ele sunt prezente la aproximativ 15–20% din populaţie; una sau mai multe spline accesorii pot apărea şi la pacienţii cu boli hematologice (incidenţa în jur de 30%). Cel mai frecvent (60%) sunt localizate în regiunea hilului splenic, dar pot fi găsite şi în: ligamentul gastro-colic, la nivelul cozii pancreasului, marele epiploon, ligamentul splenocolic, mezenterul intestinului subţire şi gros.

De obicei, prezenţa lor nu are nici o semnificaţie, dar în unele boli hematologice în care este indicată splenectomia, prezenţa lor postoperator, poate duce la recăderea afecţiunii. În aceste cazuri de lipsă de răspuns la splenectomie, se indică scintigrafia cu Tc pentru punerea în evidenţa a splinelor accesorii. Documentarea prezenţei acestora impune o nouă intervenţie chirurgicală pentru îndepărtarea lor.

Splinele accesorii sunt mai dificil de identificat în abordul laparoscopic [50].

ANOMALII DE POZIŢIE: SPLINA ECTOPICĂ

Splina ectopică (*wandering spleen*) poate fi congenitală sau dobândită. Varianta congenitală este consecinţa unor perturbări organogenetice în dezvoltarea mezogastrului dorsal. Este denumită şi splina flotantă, aberantă sau splenoptoza. Prevalenţa este crescută la femeile aflate la vârsta gestaţională. Forma clinică de prezentare variază de la cazuri asimptomatice la cazuri de abdomen acut chirurgical (torsiune de pedicul cu infarct splenic secundar). La examenul fizic se decelează prin palpare splina, cu localizare de obicei pelvină, datorită laxităţii ligamentelor de susţinere. Diagnosticul este în principal imagistic (ecografie, computer tomografie, rezonanţă magnetică). Uneori, se pune în evidenţă imagistic ascita, necroza cozii pancreasului şi torsiunea vaselor splenice. Dacă nu este rezolvată chirurgical la timp, splina ectopică se asociază cu o rată mare de complicaţii. Tratamentul chirurgical constă în splenectomie sau splenopexie, care pot fi efectuate şi prin abord laparoscopic [51].

ANOMALII DE FORMĂ: SPLINA POLILOBATĂ

Pot exista 2–9 lobi splenici. Nu are semnificaţie patologică, însă semnificaţia acestei anomalii este demonstrarea vascularizaţiei splenice de tip segmentar.

FUZIUNEA SPLENO-GONADALĂ

Este o malformaţie congenitală foarte rară, în care există o comunicare anormală între splină şi gonade, deseori asociate cu alte malformaţii congenitale.

TUMORILE SPLENICE BENIGNE

Tumorile splenice benigne îşi au originea în ţesuturile din care este dezvoltată splina; ele pot fi: hemangioame, hamartoame, limfangioame, mioame.

Hemangioamele splenice sunt cele mai frecvente tumori benigne ale splinei. Marea lor majoritate sunt descoperite incidental. Este important diagnosticul diferenţial cu alte tipuri de tumori splenice, în special determinări secundare. Tabloul clinic are o mare variabilitate, cele de dimensiuni mici fiind asimptomatice, cele de dimensiuni mari pot fi acompaniate de splenomegalie, dureri abdominale, dispnee, tulburări de tranzit intestinal. În hemangioame de dimensiuni mari, ruptura spontană de splină apare într-un procent de până la 25% din cazuri. Nu au potenţial de malignizare.

Au indicaţie de tratament chirurgical doar hemangioamele de dimensiuni mari sau cele simptomatice. Este indicată splenectomia parţială. Diagnosticul histopatologic este important în diferenţierea de alte tumori splenice [52].

Hamartoamele splenice sunt tumori foarte rare. Termenul de hamartom se referă la o tumoră splenică circumscrisă, compusă din ţesut asemănător pulpei roşii. Majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici. Numai un procent redus de pacienţi prezintă semne de hipersplenism însoţite de febră. Dacă este diagnosticat la copii, se constată că hamartomul se însoţeşte de infecţii recurente şi întârziere de creştere. Au indicaţie de splenectomie parţială [53].

Limfangioamele splenice sunt, de asemenea, tumori rare, diagnosticate mai frecvent la copii. Sunt de obicei asimptomatice, până ating dimensiuni mari şi comprimă organele învecinate (greaţă, distensie adbominală, durere în cadranul inferior stâng). Complicaţiile asociate limfoamelor mari sunt: hemoragia, coagulopatia consumptivă, hipersplenismul şi hipertensiunea portală. Boala poate afecta mai multe organe (limfangiomatoza) din mediastin, retroperitoneu, axilă şi gât. Localizarea splenică poate fi unică sau multiplă [54].

TUMORILE MALIGNE SPLENICE SECUNDARE. METASTAZELE SPLENICE

Deşi splina este cel mai bogat vascularizat organ, incidenţa metastazelor splenice este foarte scăzută. Au fost găsite mai multe explicaţii: unghiul ascuţit pe care îl face artera splenică îngreunează pătrunderea embolilor tumorali, absenţa limfaticelor aferente, concentraţia mare de ţesut limfoid cu activitate antitumorală.

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă tumoră care dă metastaze splenice, urmat de cancerul de sân, cancerul colorectal, ovarian, cancerul gastric şi melanoamele. La momentul diagnosticării metastazelor splenice reprezintă, de cele mai multe ori, doar unul din sediile diseminării bolii neoplazice.

Metastazele splenice sunt, de obicei, rar diagnosticate, deoarece sunt frecvent asimptomatice. Ele sunt, de obicei, solitare sau difuze, foarte rar multiple. Se asociază cu splenomegalie sau cu ruptura spontană de splină.

În cazuri selectate, se indică splenectomia; recent au fost propuse metode minim invazive, cu mortalitate şi morbiditate scăzută cum ar fi ablaţia percutanată cu radiofrecvenţă [55].

TUMORILE MALIGNE SPLENICE PRIMITIVE

Tumorile splenice primitive au o incidenţă mult scăzută (sub 1%) comparativ cu tumorile splenice secundare. Formele histopatologice

întâlnite sunt: hemangiosarcoamele, fibrosarcoamele şi sarcomul Kaposi.

Hemangiosarcomul afectează în egală măsură bărbaţii şi femeile, putând fi întâlnit la orice grupă de vârstă. Simptomatologia clinică este variabilă. Cel mai frecvent se prezintă cu durere abdominală, cu iradiere lombară, mărire de volum a abdomenului, dispnee, pierdere în greutate. În cele mai multe cazuri, splina cântăreşte peste 1 000 gr. În peste 30% de cazuri se complică cu ruptura spontană de splină. Splenectomia, efectuată preferabil înaintea rupturii spontane de splină, duce la îmbunătăţirea prognosticului [56].

Sarcomul Kaposi este asociat cu infecţia cu virus herpetic de tip 8. Afectează în special bărbaţii, vârsta medie de apariţie fiind 64 de ani. Incidenţa este crescută la pacienţii HIV pozitivi. Boala are localizări viscerale multiple, fiind însoţită de determinări principale pe extremităţi, în special gambă şi picior, de unde se extind centripet.

Localizările viscerale sunt întâlnite în aproximativ 10% din cazuri, afectează predominant intestinul subţire, ficatul, splina şi sunt de obicei asimptomatice.

Boala are o evoluţie cronică, supravieţuirea din momentul diagnosticului fiind de 10–15 ani. La peste 35% din pacienţi apar neoplazii secundare, ca: leucemii, limfoame, mieloame [2].

LIMFOMUL SPLENIC

Afectarea splenică în cadrul limfoamelor non-Hodgkin poate fi parte din cadrul manifestărilor multiorganice, sau aceasta îşi poate avea originea în splină, urmând să disemineze la distanţă. Odată ce boala devine clinic manifestă, e greu de stabilit punctul de plecare. Limfomul splenic primitiv se defineşte prin localizarea preponderentă a masei tumorale la nivelul splinei şi a ganglionilor hilari şi este confirmat de absenţa recurenţei la 6 luni post splenectomie. Indicaţia chirurgicală vizează splenomegalia şi variate grade de citopenie. Evoluţia clinică este favorabilă faţă de alte forme de limfoame [57].

ABCESELE SPLENICE

Abcesele splinei sunt rare, dificil de diagnosticat şi sunt adesea fatale în lipsa tratamentului. Ele se întâlnesc cu o frecvenţă de 0,2–0,7% la necropsie.

Apar mai frecvent la pacienţii care asociază infecţii, boală embolică, traumatisme, hemopatii maligne sau la pacienţii imunosupresaţi (incidenţa abceselor splenice la aceşti pacienţi este de aproximativ 20%).

Abcesele splinei pot fi primare sau secundare. În abcesele primare, determinarea splenică este de obicei unică, boala fiind limitată la splină. Prognosticul este, de obicei, mai bun.

În abcesele secundare, boala de bază (sepsis, imunosupresie) conduce la formarea, de obicei, a mai multor abcese splenice prin însămânţare hematogenă.

Abcesele splenice se formează prin următoarele mecanisme:

- însămânţare hematogenă, în special la pacienţii sub chimioterapie, la pacienţii HIV pozitivi, la pacienţii transplantaţi
- însămânţare prin continuitate, foarte rar, de la o perforaţie de vecinătate (colonică, gastrică)
- suprainfecţia unei zone de infarct, în special la pacienţii cu traumatisme
- extensie directă, în cazul abceselor subfrenice cu punct de plecare gastric sau colonic.

În aproximativ 50% din cazuri abcesele sunt polimicrobiene. Cel mai frecvent, în peste 50% din cazuri sunt incriminaţi aerobii: coci gram-pozitivi (*Streptococcus, Staphylococcus aureus*), bacili gram-negativi (*Escherichia coli, Proteus, Klebsiella*). Alţi germeni implicaţi pot fi anaerobii (*Bacterioides, Clostridium*) şi diverse specii de fungi.

Semnele şi simptomele întâlnite în abcesele splenice sunt nespecifice, ceea ce duce la o întârziere de diagnostic. În ordinea descrescătoare a frecvenţei, aceste simptome pot fi: febra (întâlnită la peste 90% din pacienţi), durerea abdominală, durerea de cadran superior stâng, stare de slăbiciune, frisoane, greaţă şi vărsături,

anorexie, tuse, scădere ponderală, durere la nivelul umărului stâng, modificări de tranzit intestinal.

La examenul fizic se pot întâlni: sensibilitate la palparea abdomenului, diverse grade de splenomegalie, hepatomegalie, distensie abdominală, ascită.

Examenele de laborator decelează leucocitoză, un nivel ridicat al fosfatazei alcaline, hemoculturile fiind pozitive la peste 60% din pacienți.

Examenul ecografic este de mare utilitate. Este o metodă neinvazivă, cu un cost scăzut, repetabilă la nevoie;

- Examenul CT are o sensibilitate de 100% în detectarea abceselor splenice, descrise ca arii de densitate scăzută, care nu se modifică la administrarea substanței de contrast. Sub control CT se poate obține material prin puncție aspirativă pentru examenul bacteriologic;
- La radiografia toracică se pot întâlni semne nespecifice, prezente în 80% din cazuri: hemidiafragm stâng ascensionat şi/sau pleurezie stângă

TRATAMENTUL ABCESELOR SPLENICE

Tratamentul medical este complementar metodelor intervenționale şi constă în administrarea de antibiotice cu spectru larg, până la obținerea rezultatelor bacteriologice.

Drenajul percutanat este indicat în abcesele unice uniloculate şi la pacienții la care intervenția chirurgicală comportă un risc crescut. Complicațiile acestei proceduri, care rămâne o soluție de excepție, sunt: hemoragie, empiem pleural, penumotorax, fistule.

Tratamentul chirurgical constă în splenectomie, efectuată prin abord clasic sau laparoscopic.

Lăsate netratate, abcesele splenice duc la decesul pacientului în 100% din cazuri. Complicațiile includ ruperea abcesului în cavitatea peritoneală cu peritonită, deschiderea abcesului în spațiul pleural, sau în intestin, ocluzie intestinală, fistula spleno-cutanată.

Complicațiile tratamentului includ: atelectazie, pleurezie stângă, pneumonie, abces subfrenic, fistulă pancreatică, trombocitoză, sindrom de infecție fulminantă postsplenectomie [3, 59, 59].

CHISTELE SPLENICE

Chistele splenice se împart în chiste parazitare (hidatice, cauzate de *Echinoccoccus granulosus*) şi neparazitare.

La rândul lor, chistele neparazitare se clasifică în chiste primare (chiste adevărate, epiteliale), cu înveliş epitelial (chiste epidermoide, dermoide şi mesoteliale) sau endotelial (hemangioame, limfangioame) şi chiste secundare (pseudochiste, chiste fără înveliş epitelial) care sunt cel mai frecvent de origine posttraumatică, dar şi degenerativă.

Pseudochistele splinei sunt de patru ori mai frecvente decât chistele adevărate. Sunt urmare a formării unui hematom care se extinde subcapsular sau intraparenchimatos.

Pacienții cu chiste splenice congenitale sunt, de obicei, mai tineri decât cei cu chiste false; acestea apar preponderent la sexul feminin.

Majoritatea pacienților cu chiste splenice au simptomatologie minoră, nespecifică, iar diagnosticul este imagistic. Pentru specificarea diagnosticului este utilă puncția şi aspirația conținutului cu examen citologic. Aspirația conținutului chistic nu permite diferențierea chistelor primare de pseudochiste; aceasta se poate face prin examen histopatologic (evidențierea învelişului epitelial).

Tratamentul chistelor neparazitare depinde de simptomele pe care acestea le produc. Chistele asimptomatice sunt urmărite ecografic pentru a surprinde o eventuală creştere semnificativă în dimensiuni.

Tratamentul chirurgical este recomandat pentru a preveni sau trata complicațiile. Metoda de tratament depinde de dimensiunile chistului, de starea parenchimului splenic, de raportul cu organele învecinate şi de localizarea sa (centrală, subcapsulară).

Soluțiile chirurgicale sunt:

- splenectomie sau rezecție splenică parțială, efectuată din ce în ce mai rar, prin abord clasic
- rezecția chistului dacă diagnosticul este exact
- abordul laparoscopic
- puncție percutanată.

Chistele simptomatice mici sunt excizate cu conservarea parenchimului splenic (splenectomie parțială). Tratamentul chistelor simptomatice mari este reprezentat de fenestrare. Actualmente aceste operații au indicație de abord laparoscopic [60–62].

CHISTELE HIDATICE SPLENICE

Echinococoza splenică e o afecțiune rară chiar şi în regiunile endemice (bazinul mediteranean) Cel mai afectat organ este ficatul, în 70% din cazuri urmat de plămân (20% din cazuri), splină (3–8%) şi rinichi. Cu o incidență mult mai scăzută au fost descrise chiste hidatice în țesutul subcutanat, mușchi, creier şi inimă.

Problema actuală în tratamentul hidatidozei splenice este dacă organul poate fi conservarea fără riscul recidivei bolii.

În general, chistele hidatice splenice sunt asimptomatice. Diagnosticul la aceşti pacienți asimptomatici se face, de obicei, în cursul investigațiilor pentru altă afecțiune. Rata de creştere a chistelor este, în general, scăzută, de aproximativ 2–3 centimetri pe an). Când chistul atinge dimensiuni mari, pacienții se prezintă cu durere la nivelul cadranului superior stâng. Chistul hidatic splenic este, în general, unic, fără vezicule fiice, şi parțial calcificat. În cazul în care chistul este infectat, ducând la formarea unui abces, apar durerea, febra şi leucocitoza. Tabloul clinic este dramatic în cazul ruperii chistului în cavitatea peritoneală, putând duce la şoc anafilactic fatal.

Alte complicații sunt fistulele cu organele învecinate (datorate inflamației cronice perichistice care cauzează aderarea organelor învecinate): stomac, pancreas, colon stâng, rinichi stâng.

Din investigațiile de laborator reținem eozinofilia, prezentă la aproximativ 30% din pacienți. Radiografia toracică poate arăta semne indirecte: hemidiafragm stâng ascensionat, reacție pleurală. Testele Casoni şi Weinberg au fost înlocuite de reacția ELISA, care are o sensibilitate de 95–99%.

Diagnosticul diferențial se face în principal cu chistele splenice neparazitare, chistele epidermoide, hemangioamele, sarcoamele, pseudochistele, tumorile de diafragm, stomac, colon stâng şi pancreas.

Diagnosticul se pune pe baza istoricului, examenului fizic, prezența imagistică (ecografică, computer tomografică) a chistului cu calcificări periferice, prezența veziculelor fiice, coexistența chistelor în ficat sau în alte organe.

Datorită acestui risc de ruptură spontană sau posttraumatică, chistul hidatic splenic are indicație de tratament chirurgical.

Splenectomia totală efectuată prin abord clasic este metoda cea mai des folosită. În special la copii, datorită riscului mare de sepsis postsplenectomie au fost propuse şi alte metode: splenectomia parțială, enucleerea, defenestrarea cu omentoplastie, drenajul intern (chisto-jejuno-anastomoza) sau drenajul extern. O alternativă la tratamentul chirurgical este reprezentată de drenajul percutanat sub control ecografic – PAIR – *puncture, aspiration, injectin of a sclerosant agent and reaspiration*.

Abordul laparoscopic a fost, de asemenea, folosit cu succes în chistul hidatic splenic necomplicat însă indicația nu este acceptată de toți autorii.

Tratamentul postoperator cu albendazol are rolul de a reduce rata de recidivă, în special în cazurile la care intraoperator s-a produs ruperea chistului sau în cazul bolii diseminate intra-abdominal [63–65].

TRAUMATISMELE SPLENICE

În ultima vreme au apărut schimbări semnificative în ceea ce priveşte diagnosticul şi tratamentul traumatismelor splenice.

Posibilitatea de a diagnostica o leziune splenică, şi evolua cu ajutorul computer tomografului, îmbunătățirea metodelor de monitorizare ale pacienților în secția de terapie intensivă, conştientizarea riscului legat de transfuziile de sânge precum şi ținând seama de rolul important al splinei în imunitate, au condus la reconsiderarea indicațiilor de intervenție chirurgicală şi la practicarea, ori de câte ori este posibil, a unor intervenții de tip conservator. Splenectomia a rămas rezervată cazurilor instabile hemodinamic şi

leziunilor vasculare ce nu pot fi rezolvate. Stabilirea clară a criteriilor de selecție a pacienților care urmează a fi ținuți sub observație este încă în evaluare.

Splina este implicată în patologia traumatismelor abdominale în proporție de 30–50% din cazuri, în ciuda localizării sale profunde, subdiafragmatice.

În funcție de etiologie, splina poate fi afectată în traumatisme prin contuzii, care, la rândul lor pot fi directe şi indirecte, în traumatisme prin plăgi, traumatisme iatrogene (în cursul manevrelor diagnostice şi terapeutice) şi în rupturi spontane [2].

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se pune pe baza istoricului şi a examenului fizic. Trebuie obținute detalii asupra mecanismului de producere al traumatismului. Examenul fizic are o acuratețe relativ scăzută de diagnostic (42%–87%) (hemoperitoneul în cantitate mică poate fi însoțit de semne clinice şterse).

Constatarea la examenul fizic a fracturilor costale, a contuziilor la nivelul cadranului superior stâng trebuie să ridice suspiciunea de posibilă leziune de splină. Durerea, cu grade variate de intensitate, este prezentă la nivelul abdomenului superior stâng, cu iradiere la nivelul umărului stâng (semnul Kehr). Obiectiv la examenul fizic mai putem întâlni: matitate deplasabilă pe flancuri sau bombarea fundului de sac Douglas.

Leziunile importante evoluează cu alterarea statusului hemodinamic al pacientului, hipotensiune, tahicardie, senzație de sete, tahipnee, oligurie, răcirea extremităților. Aceste semne pot apărea imediat după traumatism sau după un interval liber.

Diagnosticul poate fi dificil, deoarece uneori este greu de decelat în antecedente existența unui traumatism care să explice leziunea splinei sau leziunea splenică poate evolua în contextul unui politraumatism cu afectare cerebrală. Prezența sângelui în cantitate mare în cavitatea peritoneală poate fi obiectivată prin:

- Instabilitate hemodinamică: hipotensiune, tahicardie, puls depresibil, paloare, amețeli;
- Modificări ale testelor de laborator, scăderea hematocritului şi hiperleucocitoză precoce, evocatoare pentru hemoragie.
- Modificări ale radiografiei toraco-abdominale: ruptura sau ascensiunea şi imobilitatea hemicupolei diafragmatice stângi, deplasarea pungii cu aer gastrice şi imaginii aerice a unghiului colonic stâng, fracturi ale ultimelor coaste stângi, opacifierea difuză a hipocondrului stâng
- Pozitivarea punctiei lavaj a cavității peritoneale, metodă cu mare acuratețe de diagnostic. Puncția lavaj este pozitivă dacă se exteriorizează la aspirație mai mult de 10 ml sânge sau dacă, după introducerea în cavitatea peritoneală a 1 litru de soluție cristaloidă, lichidul de spălătură conține hematii mai mult de 100 000/mmc şi leucocite mai multe de 500/mmc. Cateterul de spălătură peritoneală poate fi extras imediat sau lăsat pe loc câteva ore pentru supraveghere;
- Modificări ale examenelor imagistice, din care cea mai importantă în diagnosticul şi precizarea extensiei leziunii splenice este computer tomografia. Ea poate oferi relații mai concludente în legătură cu parenchimul splenic, în legătură cu leziunile viscerale asociate, permițând încadrarea acestora în grade de severitate (vezi tabelul de mai jos) pe baza cărora se iau decizii terapeutice.

Acest *grading* se suprapune în proporție de peste 80% cu severitatea leziunilor constatată intraoperator.

American Association for the Surgery of Trauma Splenic Injury Scale

Grad I	– Hematom subcapsular <10% din suprafață – Dilacerare capsulară < 1 cm în adâncime.
Grad II	– Hematom subcapsular, 10–50% din suprafață, intraparenchimatos < 5 cm diametru – Dilacerare cu adâncime între 1 şi 3 cm, cu sângerare activă, care nu interesează vasele trabeculare.
Grad III	– Hematom subcapsular > 50% din suprafață sau expansiv, hematom subcapsular rupt cu sângerare activă, intraparenchimatos > 5 cm.

Grad IV – Hematom intracapsular rupt cu sângerare activă
– Dilacerare care interesează vasele segmentare sau hilare, ce produce o devascularizație majoră > 25% din splină.

Grad V – Dilacerare cu splină complet smulsă
– Leziune vasculară în hil cu splină total devascularizată.

– Ecografia poate evidenția acumulare de lichid în cavitatea peritoneală, creşterea cantității în timp la examene repetate, pune în evidență hematoamele subcapsulare. Examenul poate fi dificil de interpretat în prezența distensiei intestinale, în prezența emfizemului subcutanat, la pacienții obezi. Pe de altă parte, prezența sângelui în cavitatea abdominală este obiectivată cu o sensibilitate mai mare ca cea a puncției lavaj.

– Angiografia selectivă celiacă sau splenică, rar folosită, evidențiază extravazarea şi acumularea substanței de contrast în zonele perisplenice [3, 6].

TRATAMENT. ALTERNATIVE

- Tratament chirurgical
- Tratament conservator
- Angioembolizare

Indicații de tratament chirurgical

Obiectivele tratamentului sunt: reechilibrarea funcțiilor vitale, oprirea rapidă a hemoragiei şi conservarea, pe cât posibil, a parenchimului şi implicit a funcției splenice.

Cea mai clară indicație de intervenție chirurgicală este instabilitatea hemodinamică: tensiune sistolică sub 90 mmHg, sau tahicardie peste 120 bătăi pe minut, în absența unui răspuns imediat după perfuzarea a 1–2 l de soluție cristaloidă sau când examenul fizic, ecografia şi puncția-lavaj diagnostichează prezența sângelui în cavitatea abdominală.

În prezent, leziunile splenice complexe, vârsta înaintată, patologia splenică preexistentă şi necesarul de transfuzii nu sunt unanim acceptate ca motive pentru care, pacientul, nu poate fi supus unui tratament conservator (*non-operative management*).

Splenectomia

Este indicată în următoarele circumstanțe:
- pacient instabil hemodinamic
- distrucții splenice complete
- avulsia sau fragmentarea splenică extinsă la care nu se indică splenectomia parțială.
- eşecul tehnicilor de conservare (continuarea hemoragiei după tratament conservator, recidiva hemoragiei după splenorafie)
- traumatismele splinei patologice
- tulburări severe de coagulare.

Rezecțiile splenice parțiale

Datorită vascularizației de tip segmentar a splinei, sunt posibile numeroase variante de rezecții splenice: rezecție splenică polară superioară, rezecție splenică intermediară (în care se prezervă polul superior şi inferior al splinei, hemisplenectomie, splenectomie polară inferioară [27].

Splenectomiile polare superioare sau inferioare au indicație în traumatismele de grad II şi III. Splenectomiile parțiale, în care se conservă fie polul superior, fie polul inferior splenic au indicație în tratamentul traumatismelor de gradul IV în care o mică parte din splină rămâne vascularizată [6].

Splenorafia

De la introducerea pe scară largă a tratamentului conservator în traumatismele splenice, tehnicile de splenorafie sunt mai rar indicate (după anii ’80). Chiar şi în caz de eşec al acestui tratament, se practică, de multe ori de necesitate, splenectomia. Splenorafia este indicată actualmente în aproximativ 10% din cazurile de traumatisme splenice.

Înaintea reparării leziunii splenice, organul trebuie mobilizat în întregime pentru a evalua extensia leziunii. Este de evitat lezarea, mai ales în posterior, a capsulei splenice. Trebuie evidențiate vasele din pedicul, pentru a permite clamparea acestora la nevoie. Scopul splenorafiei este de a controla hemoragia şi de a evita producerea, sau lăsarea pe loc a unor zone de infarct splenic.

În scopul conservării parenchimului splenic se pot aplica următoarele metode:

– aplicarea superficială de agenți hemostatici: (electrocauter, coagulare în plasma de argon, bureți de gelatină absorbabilă – Gelfoam, aplicarea locală de trombină) cu indicație în traumatismele de gradul I şi II (vezi tabel). Cel mai eficient din datele din literatură şi din experiența noastră pare a fi Tachocomb-ul.
– sutura, cu indicație în traumatismele de gradul II şi III. Clamparea intermitentă a arterei splenice poate fi de folos în timpul închiderii defectului. Deoarece suturile splenice simple au tendința de a sfâşia parenchimul, se folosesc adițional agenți hemostatici aplicați pe zonele neacoperite de capsula splenică.
– „*mesh wrapping*" – manşonarea splinei, cu indicație în traumatismele de grad III şi IV. Metoda constă în învelirea splinei într-o plasă de material resorbabil, care realizează hemostaza cu o eficacitate de 78% [17].

La sfârşitul intervenției chirurgicale se drenează cadranul superior stâng, monitorizarea acestui drenaj fiind utilizată pentru a aprecia eficacitatea în controlul hemostazei.

Trebuie ținut cont de faptul că, aceste procedee sunt, de obicei, tehnic mai dificile decât o simplă splenectomie. Pentru ca ele să reprezinte o alternativă de tratament [66].

Ligatura arterei splenice

Ligatura arterei splenice reprezintă o altă metodă de hemostază care conservă splina traumatizată. Ea poate fi folosită singură sau în combinație cu alte tehnici de conservare a parenchimului splenic (splenorafie, splenectomie parțială). Ligatura arterei splenice nu duce la infarct splenic şi la pierderea funcției splinei dacă vasele gastrice scurte sunt intacte. Este indicată numai la pacienții care prezintă emergența precoce a arterei polare superioare (57% din cazuri).

Implantul autogen de țesut splenic

Constatarea splenozei peritoneale după splenectomia pentru traumatisme severe (Buchbinder şi Lipkoff, 1939) a sugerat această metodă care poate fi aplicată în chirurgia leziunilor splenice. Este indicată în cazurile în care nu poate fi aplicată altă metodă de conservare a funcțiilor splinei (splenectomia parțială) la pacienții la care se impune splenectomia totală, mai ales la cei cu o stare fizică precară şi la care nu dispunem de timp operator pentru alte tehnici conservatoare. Metoda este rapidă, riscurile aferente sunt minime şi conduce la menținerea, cel puțin în parte a funcțiilor splinei. Alte indicații, în afară de traumatisme, unde este indicat transplantul heterotopic de țesut splenic sunt: hipertensiunea portală, metaplazia mieloidă, boala Gaucher, afecțiuni ale organelor de vecinătate (stomac, pancreas, unghi splenic colonic).

Tehnica este următoarea: după splenectomie bucăți de parenchim splenic, neacoperit de capsulă (pentru a facilita angiogeneza), cu dimensiuni de 1–2 cm sunt plasate şi fixate cu fire la nivelul marelui epiploon. Masa țesutului splenic implantat se recomandă a fi peste 40 de grame. Acest procedeu se poate efectua şi prin abord laparoscopic. Postoperator, fragmentele splenice pot fi controlate imagistic (computer tomografic, ecografic, prin rezonanță magnetică) şi prin analize de laborator (nivel de opsonine, tufsina, IgM) [6].

Angio-embolizarea

Are indicații destul de restrânse şi disponibilitate scăzută. Se poate lua în discuție aplicarea ei în următoarele cazuri:
– leziune splenică diagnosticata CT cu evidențierea sângerării active, la un pacient stabil hemodinamic şi la care această metodă este disponibilă.
– leziune splenică dovedită cu nevoi reduse dar continue de transfuzii sangvine
– dacă controlul CT/ecografic la 3–5 zile arată noi leziuni splenice/pseudoanevrism nou apărut sau în progresie.

Tratamentul conservator

Regula fundamentală este ca un pacient poate fi tratat conservator dacă este stabil hemodinamic. Monitorizarea pacientului se face în secția de terapie intensivă astfel: monitorizare orară puls/tensiune, recoltare Hb la fiecare 6 ore, dacă hemoglobina

este stabilă, a 2-a zi se începe mobilizarea treptată a pacientului şi administrarea de lichide *per* os.

Cele mai multe traumatisme de grad I şi II, şi mai recent şi cazuri atent selecţionate de grad III, pot fi tratate conservator. Pacienţii sunt urmăriţi clinic şi prin examene CT repetate. Examenul clinic este mai important decât controlul radiologic.

Nu există în prezent un consens în privinţa perioadei de urmărire, dar cei mai mulţi autori apreciază că, pentru traumatismele de grad I şi II, perioada de urmărire este de 2–3 săptămâni, pentru cele de grad mai ridicat fiind necesare 6–8 săptămâni.

Studii recente arată că, cei mai importanţi predictori de eşec ai tratamentului conservator sunt: grad CT ridicat de leziune splenică (grad III sau mai mult) şi necesar de transfuzii de mai mult de o unitate de sânge. Combinaţia acestor factori duce la o rată de eşec al tratamentului conservator de 97%. Se consideră că, transfuziile de sânge sunt necesare, dacă pacientul este tahicardic (AV > 100 bătăi/min) şi hemoglobina are valori sub 9g/dl [67].

S-a constatat, de asemenea, că în cazul eşecului tratamentului conservator, 75% din pacienţi au necesitat intervenţie chirurgicală la 2 zile de traumatism şi 93% în prima săptămână de la producerea traumatismului [68].

În prezent, aproximativ 70–90% din copiii cu traumatisme splenice şi până la 40–60% din adulţi sunt trataţi conservator. Aceasta diferenţă a fost explicată în parte de diferenţele anatomice dintre copii şi adulţi: cutie toracică mai elastică, ţesut splenic mai bogat în elastină, etc. Altă explicaţie constă în mecanismul de producere a traumatismului, la adulţi predominând accidentele rutiere, iar la copii traumatismele legate de sport şi căzăturile.

Rolul laparoscopiei în traumatismele splenice

Deşi metodele neinvazive (ecografia şi computer tomografia) furnizează elemente importante de diagnostic, o serie de cazuri cu traumatisme abdominale închise, la care se suspectează şi alte leziuni asociate (mai ales leziuni de diafragm sau leziuni intestinale) beneficiază de explorarea laparoscopică. Un alt argument în favoarea abordului laparoscopic, îl constituie faptul că, un procent de până la 40% din laparotomiile exploratorii se dovedesc a fi non-terapeutice.

Laparoscopia are o sensibilitate de 90–100% în explorarea traumatismelor abdominale închise. Complicaţiile legate de acest abord sunt în jur de 1,3%, iar în numai 0,45 % din cazuri au fost trecute cu vederea leziuni abdominale.

Explorarea laparoscopică are indicaţie la pacienţii stabili hemodinamic. Există diferite proceduri terapeutice ce pot fi efectuate la pacienţii cu traumatisme splenice prin abord laparoscopic [69, 70], aşa cum s-a arătat mai sus.

BIBLIOGRAFIE

1. Douglas L.Fraker. Spleen. Current Surgical Diagnosis & Treatment, 2006.
2. Andrei Popovici, George Grigoriu. Splenectomia. Indicaţii medico-chirurgicale, 1995.
3. R. Daniel Beauchamp, Michael D.Holzman, Timothy C. Fabian. Spleen. Sabiston Textbook of Surgery, 2004: 1679-1704.
4. Liu DL *et al*. Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy. Surgery, 1996; 119: 27-33.
5. Chadburn A. The spleen: anatomy and anatomical function, Semin Hematol 2000; 37: 13-21.
6. Andy Petroianu. O Baco., 2003.
7. Michels N.A. The variational anatomy of the spleen and splenic artery. Am J Anat 1942; 70: 21-72.
8. Holibkova A, Machalek L, Houserkova D, Ruzicka V., A contribution to the types of branching and anastomoses of the splenic artery in human spleen. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1998; 141: 49-52.
9. Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 551-565.
10. Basile G *et al*., The treatment of blunt abdominal trauma. Personal experience, Ann Ital Chir 2006; 77: 149-154.
11. Lanng NJ, Sakso P, Hanberg SF, Hvid HH. Demonstration of splenic functions following splenectomy and autologous spleen implantation. Acta Chir Scand 1984; 150: 469-473.
12. Targarona EM *et al*. Residual splenic function after laparoscopic splenectomy: a clinical concern. Arch Surg 1998; 133: 56-60.
13. Poulin EC, Mamazza J, Schlachta CM. Splenic artery embolization before laparoscopic splenectomy. An update. Surg Endosc 1998; 12: 870-875.
14. Iwase K *et al*. Laparoscopically assisted splenectomy following preoperative splenic artery embolization using contour emboli for myelofibrosis with massive

splenomegaly. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 1999; 9: 197-202.
15. Smith HE *et al*. Splenic artery embolization: Have we gone too far? J Trauma 2006; 61: 541-544.
16. Eric C.Poulin, Christopher M.Schlachta. Splenectomy. ACS Surgery: Principles and Practice. 2003.
17. Angelescu N. Tratat de Patologie Chirurgicală, 2001.
18. Targarona EM *et al*. Splenomegaly should not be considered a contraindication for laparoscopic splenectomy. Ann Surg 1998; 228: 35-39.
19. Park A, Targarona EM, Trias M. Laparoscopic surgery of the spleen: state of the art. Langenbecks Arch Surg 2001; 386: 230-239.
20. Vasilescu C, Tomulescu V, Ciurea S, Popescu I., Laparoscopic splenectomy – lessons learned from a series of 40 cases. The advantages of the postero-lateral approach.,Chirurgia (Bucur) 2001; 96: 231-236.
21. Horowitz J, Leonard D, Smith J, Brotman S. Postsplenectomy leukocystosis: physiologic or an indicator of infection? Am Surg 1992; 58: 387-390.
22. Chaffanjon PC, Brichon PY, Ranchoup Y, Gressin R, Sotto JJ. Portal vein thrombosis following splenectomy for hematologic disease: prospective study with Doppler color flow imaging. World J Surg 1998; 22: 1082-1086.
23. van't Riet M *et al*. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. Br J Surg 2000; 87: 1229-1233.
24. Balthazar EJ, Megibow A, Rothberg M, Lefleur RS. CT evaluation of pancreatic injury following splenectomy. Gastrointest Radiol 1985; 10: 139-144.
25. Thoma R, Postel J., Fulminant sepsis following posttraumatic splenectomy – OPSI (overwhelming postsplenectomy infection) syndrome, Anaesthesist 1989; 38: 379-382.
26. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection--an update. Crit Care Med 1999; 27: 836-842.
27. Resende V, Petroianu A. Subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. J Trauma 1998; 44: 933-935.
28. Corcione F *et al*. Laparoscopic partial splenectomy for a splenic pseudocyst. Surg Endosc 2003; 17: 1850.
29. Petroianu A. Subtotal splenectomy and portal variceal disconnection in the treatment of portal hypertension. Can J Surg 1993; 36: 251-254.
30. Petroianu A. Subtotal splenectomy in Gaucher's disease. Eur J Surg 1996; 162: 511-513.
31. Kehila M, Khelif A, Kharrat H, Ennabli S, Abderrahim T., Partial splenectomy in thalassemia major. Apropos of 19 cases, J Chir (Paris) 1994; 131: 99-103.
32. Tchernia G *et al*. Effectiveness of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. Curr Opin Hematol 1997; 4: 136-141.
33. Tchernia G *et al*. Initial assessment of the beneficial effect of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. Blood 1993; 81: 2014-2020.
34. Bader-Meunier B *et al*. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. Blood 2001; 97: 399-403.
35. Vasilescu C *et al*. Laparoscopic subtotal splenectomy in the treatment of hereditary spherocytosis. Chirurgia (Bucur) 2003; 98: 571-576.
36. Vasilescu C *et al*. Laparoscopic subtotal splenectomy in hereditary spherocytosis: to preserve the upper or the lower pole of the spleen? Surg Endosc 2006; 20: 748-752.
37. Nouri A, de Montalembert M, Revillon Y, Girot R. Partial splenectomy in sickle cell syndromes. Arch Dis Child 1991; 66: 1070-1072.
38. Petroianu A. Subtotal splenectomy for treatment of patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. Int Surg 1996; 81: 177-179.
39. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504-522.
40. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004; 104: 2623-2634.
41. Bolton-Maggs PH *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004; 126: 455-474.
42. Glader BE. Hemolytic anemia in children. Clin Lab Med 1999; 19: 87-111.
43. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. Med Clin North Am 1992; 76: 649-668.
44. Patzer F., A contribution to splenectomy in chronic idiopathic thrombopenia and in felty's syndrome, Z Arztl Fortbild (Jena) 1964; 58: 486-490.
45. Fleshner PR, Aufses AH, Jr., Grabowski GA, Elias R. A 27-year experience with splenectomy for Gaucher's disease. Am J Surg 1991; 161: 69-75.
46. Rodgers BM, Tribble C, Joob A. Partial splenectomy for Gaucher's disease. Ann Surg 1987; 205: 693-699.
47. Kappers-Klunne MC *et al*. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2005; 130: 768-776.
48. Golomb HM, Vardiman JW. Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement. Blood 1983; 61: 349-352.
49. Petroianu A. Subtotal splenectomy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Ann Hematol 2003; 82: 708-709.
50. Targarona EM, Espert JJ, Lomena F, Trias M. Inadequate detection of accessory spleens and splenosis with laparoscopic splenectomy: a shortcoming of the laparoscopic approach inhematological diseases. Surg Endosc 1999; 13: 196-197.
51. Martinez-Ferro M, Elmo G, Laje P. Laparoscopic pocket splenopexy for wandering spleen: a case report. J Pediatr Surg 2005; 40: 882-884.
52. Willcox TM, Speer RW, Schlinkert RT, Sarr MG. Hemangioma of the spleen: presentation, diagnosis, and management. J Gastrointest Surg 2000; 4: 611-613.
53. Hayes TC *et al*. Symptomatic splenic hamartoma: case report and literature review. Pediatrics 1998; 101: E10.

54. Abbott RM, Levy AD, Aguilera NS, Gorospe L, Thompson WM. From the archives of the AFIP: primary vascular neoplasms of the spleen: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2004; 24: 1137-1163.
55. Wood BJ, Bates S. Radiofrequency thermal ablation of a splenic metastasis. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 261-3.
56. Autry JR, Weitzner S. Hemangiosarcoma of spleen with spontaneous rupture. Cancer 1975; 35: 534-539.
57. Kehoe J, Straus DJ. Primary lymphoma of the spleen. Clinical features and outcome after splenectomy. Cancer 1988; 62: 1433-1438.
58. Changchien CS, Tsai TL, Hu TH, Chiou SS, Kuo CH. Sonographic patterns of splenic abscess: an analysis of 34 proven cases. Abdom Imaging 2002; 27: 739-745.
59. Cheesbrough JS, Jones EW, Finch RG. The management of splenic abscess. Q J Med 1985; 57: 653-657.
60. Brown MF *et al*. Partial splenectomy: the preferred alternative for the treatment of splenic cysts. J Pediatr Surg 1989; 24: 694-696.
61. Robbins FG *et al*. Splenic epidermoid cysts. Ann Surg 1978; 187: 231-235.
62. Seshadri PA, Poulin EC, Mamazza J, Schlachta CM. Technique for laparoscopic partial splenectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2000; 10: 106-109.
63. Khoury G, Abiad F, Geagea T, Nabout G, Jabbour S. Laparoscopic treatment of hydatid cysts of the liver and spleen. Surg Endosc 2000; 14: 243-245.
64. Durgun V *et al*. Primary splenic hydatidosis. Dig Surg 2003; 20: 38-41.
65. Atmatzidis K, Papaziogas B, Mirelis C, Pavlidis T, Papaziogas T. Splenectomy versus spleen-preserving surgery for splenic echinococcosis. Dig Surg 2003; 20: 527-531.
66. P. Jane Clarke. Spleen and haematopoietic tissues-surgery of the spleen. Oxford Textbook of Surgery. 2000.
67. Velmahos GC *et al*. Nonoperative management of splenic injuries: have we gone too far? Arch Surg 2000; 135: 674-679.
68. McIntyre LK, Schiff M, Jurkovich GJ. Failure of nonoperative management of splenic injuries: causes and consequences. Arch Surg 2005; 140: 563-568.
69. Basso N, Silecchia G, Raparelli L, Pizzuto G, Picconi T. Laparoscopic splenectomy for ruptured spleen: lessons learned from a case. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2003; 13: 109-112.
70. Huscher CG *et al*. Laparoscopic treatment of blunt splenic injuries: initial experience with 11 patients. Surg Endosc 2006; 20: 1423-1426.